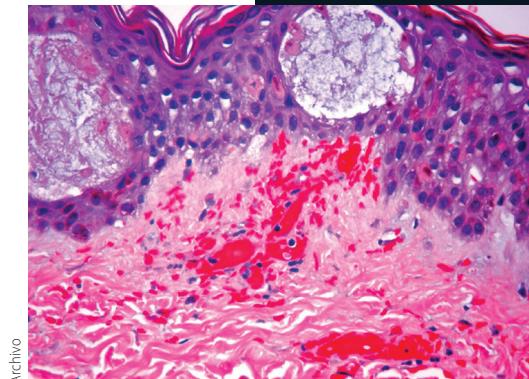


# Tratamiento de la púrpura fulminans neonatal



Archivo

### Resumen

La púrpura fulminans (PF) neonatal es un estado de hipercoagulabilidad poco frecuente pero grave. Su presentación clínica es súbita con lesiones purpúricas-necróticas que pueden dejar secuelas permanentes o incluso tener una evolución fatal. Se caracteriza por trombosis en la microcirculación de la piel acompañada de hemorragia perivascular. Los sitios más afectados son las extremidades pélvicas, torácicas o las zonas de presión. La alteración funcional más común es el defecto de la proteína C que fisiológicamente regula la coagulación, el defecto puede ser de causa primaria o secundaria.

**Caso clínico:** Recién nacido varón con 8 días de vida extrauterina que presenta súbitamente rechazo a la vía oral, irritabilidad y fiebre de 39 °C. Dos días después es hospitalizado

<sup>a</sup>Médico hematólogo. Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso. Servicios de Salud de Oaxaca. Oaxaca, México.

<sup>b</sup>Médico pediatra, jefe del Servicio de Lactantes. Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso. Servicios de Salud de Oaxaca. Oaxaca, México.

<sup>c</sup>Médico Internista y Mtro. Ciencias Médicas. Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso. Servicios de Salud de Oaxaca. Oaxaca, México.

<sup>d</sup>Estudiante Medicina. Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca/Facultad de Medicina. Oaxaca, México.

<sup>e</sup>Médico Hematólogo y doctor en Ciencias Médicas. Hospital General Regional 1 Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro. IMSS. Ciudad de México.

Correspondencia: Víctor Cruz Hernández.

Correo electrónico: adulvictor@yahoo.com.mx

Recibido: 25-noviembre-2016. Aceptado: 22-marzo-2017.

### Reporte de caso y revisión de la literatura

*Victor Cruz Hernández<sup>a</sup>, Yolanda S. Escárraga Valle<sup>b</sup>, Samuel León Tapia<sup>c</sup>, Diego A. Cruz Acevedo<sup>d</sup>, Abraham S. Majluf Cruz<sup>e</sup>*

por deshidratación y rechazo a la vía oral. Al ingreso no se documentó fiebre o foco infeccioso. A las 24 horas presentó lesiones purpúricas-necróticas en el pie derecho. Se realizó un ultrasonido Doppler que confirmó trombosis venosa y arterial. Los dímeros D eran positivos. Se dio tratamiento con plasma fresco congelado (PFC), anticoagulante y antiplaquetario con buena respuesta.

**Conclusión:** La PF es un estado protrombótico grave que requiere un diagnóstico y tratamiento oportunos para mejorar el pronóstico.

**Palabras clave:** Púrpura fulminans, plasma fresco congelado, anticoagulante y antiagregante.

### Treatment for neonatal fulminans purpura.

### Case report and literature review

#### Abstract

Neonatal Purpura Fulminans (PF) is an infrequent hypercoagulable state but very severe. Its clinical manifestation is sudden with purpuric-necrotic injuries. It can leave permanent sequels or even have a fatal evolution. It is characterized by thrombosis in the skin's microcirculation, accompanied with perivascular hemorrhage. The most affected areas are the pelvic and thoracic limbs, and pressure zones. The most common molecular alteration is the protein C defect, which physiologically regulates coagulation; the defect can be of a primary or secondary cause.

**Case report:** A male newborn with 8 days of extrauterine life suddenly presents oral rejection, irritability and a 39°C fever. Two days later, he was hospitalized for dehydration and oral rejection. He didn't show signs of fever or infection at the time of his admission. Twenty-four hours after his entry, he presented purpuric-necrotic injuries in the right foot, hence, he was diagnosed with purpura fulminans. D-dimer studies and doppler ultrasound were taken. They confirmed venous and arterial thrombosis. The treatment was initiated with fresh frozen plasma, an anticoagulant and an antiplatelet, with a good response.

**Conclusion:** PF is a serious hypercoagulable state that requires an early diagnosis and therapy to improve the outcome.

**Key words:** *Purpura fulminans, replacement treatment, anticoagulant and antiplatelet.*

## INTRODUCCION

La púrpura fulminans (PF) es una enfermedad rara de la que en 1973 había sólo 200 casos informados a nivel mundial. Es un estado protrombótico que se presenta en edad pediátrica y recibe otros nombres como: vasculitis necrotizante aguda, púrpura hemorrágica, púrpura gangrenosa o púrpura intravascular postinfecciosa con gangrena. La primera descripción fue realizada por Gueilliot en 1884 y hasta 1964 tenía una mortalidad de hasta 90%; en la actualidad la mortalidad ha bajado hasta 15-18% debido al diagnóstico y tratamiento oportunos. La mayoría de los sobrevivientes han sido sometidos a amputación del miembro o miembros afectados para limitar la progresión de la necrosis.

La PF generalmente se asocia a coagulación intravascular diseminado (CID) y se caracteriza por trombosis y hemorragia perivasculares en los capilares de la piel y presencia de lesiones eritematosas que posteriormente se vuelven necróticas. Afecta principalmente las extremidades pélvicas y torácicas así como de los sitios de presión; puede extenderse a otros órganos e incluso ser generalizada.

Esta enfermedad se presenta principalmente por un defecto de la proteína C (PC) de origen congénito o adquirida, pero puede haber otras causas como deficiencia de la proteína S (PS), de antitrombina, resistencia a la proteína C activada o por la mutación del gen A20210 de la protrombina<sup>1-4</sup>. La

deficiencia de PC es la más común. Cuando ésta es homocigota, la presentación clínica es más grave. Otra causa es una infección bacteriana aguda y grave por *N. meningitidis*, *Streptococcus* de los grupos A y B, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, Klebsiella, *E. coli*, Enterobacter, Proteus, *Salmonella* sp y *Pseudomonas aeruginosa*. Algunas infecciones virales como la varicela pueden afectar a las proteínas C y S. Una tercera causa aparece en la etapa de recuperación de una infección viral o bacteriana conocida como síndrome postinfeccioso<sup>5</sup>. El caso que comunicamos corresponde a una PF postinfecciosa por deficiencia transitoria de PC que tuvo buena respuesta al tratamiento.

## CASO CLINICO

Recién nacido de término, sexo masculino, con 8 días vida extrauterina, madre de 39 años de edad, originaria de la Sierra Mixe, del Estado de Oaxaca. Tenía antecedente de diabetes gestacional, tuvo control prenatal adecuado y nació por vía vaginal a nivel hospitalario. Presentó líquido amniótico meconial y fue calificado con Apgar 8/9, Capurro de 38 SDG. Pesó 3.6 kg y no presentaba factores de riesgo para sepsis, por lo que se egresó sin complicaciones.

Una semana después presentó de forma súbita rechazo a la vía oral, irritabilidad, fiebre de 39 °C y fue valorado en el centro de salud y manejado con paracetamol; a las 24 h fue revalorado y diagnosticado con sepsis neonatal tardía. Al segundo día fue referido a nuestro hospital y al momento de su ingreso se encontró deshidratado, con rechazo a la vía oral y sin fiebre. No se encontró compromiso cardiopulmonar o abdominal. Las extremidades torácicas y pélvicas eran normales; en la región dorsal y talón del pie derecho presentaba una lesión eritematosa (**figura 1**) y a la exploración física, los pulsos pedio y poplíteo estaban ausentes. Los estudios de laboratorio mostraron hemoglobina de 17 g/dl, plaquetas 130,000/μl, leucocitos 15,000/μl, de predominio linfocitario; el tiempo de protrombina (TP) era de 15 s y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) de 39 s, con fibrinógeno de 205 mg/dl. Otros resultados fueron: deshidrogenasa láctica 1,174 U, transaminasas normales, albumina normal, gasometría arterial normal, glucosa 165

mg/dl, sodio 164 mMol (hipernatremia por deshidratación), K 3.3 mMol, Cl 128 mMol.

El tratamiento inicial fue con hidratación por vía endovenosa a 10 ml/kg en cargas y soluciones de base, antibioticoterapia con ampicilina y amikacina. La deshidratación se corrigió adecuadamente.

Al siguiente día se realizó valoración hematológica por la aparición de áreas eritematosas y necróticas del dorso, primer ortejo y talón del pie derecho (**figura 2**) que continuaban con ausencia del pulso. Se realizó el diagnóstico clínico de PF y se tomaron estudios de control urgentes: dímero D (DD): 1,880 µg/l (normal < 500 µg/l); fibrinógeno: 250 mg/dl; tiempos de coagulación: normales; plaquetas: 155,000/µl. La cuantificación de la proteína C arrojó un valor de 25% y proteína S del 80% (valor de referencia 70-120%). El ultrasonido Doppler informó insuficiencia arterial y venosa de miembro pélvico derecho con mayor afección del pie y flujo de la aorta abdominal normal. Se inició tratamiento inmediato con plasma fresco congelado (PFC) a 15 ml/kg cada 12 h y se agregó enoxaparina a 1.5 mg/kg dosis cada 12 h, así como ácido acetilsalicílico a 5 mg/kg cada 24 h.

Se revaloró 24 h después, y se observó limitación de las lesiones eritematosas sin complicaciones hemorrágicas. Al quinto día se observó fase eczematosa con esfacelación y costra, las cuales sugerían una mejoría. Se recibió el resultado del hemocultivo con resultado negativo y se suspendieron los antibióticos. Otros estudios para virus Epstein Barr, citomegalovirus y toxoplasma fueron negativos. Al séptimo día se realizó otro ultrasonido Doppler, que informó flujo vascular arterial y venoso en parámetros normales de femoral común a poplíteo. En ese momento el fibrinógeno era de 269 mg/dl y el dímero D de 650 µg/l. Por ser paciente de una comunidad lejana y de difícil acceso, se mantuvo hospitalizado por 3 semanas y posteriormente fue egresado por mejoría manteniéndose con anticoagulante y antiplaquetario por 2 semanas más. Fue revalorado 4 semanas después y se encontró con coloración normal de la piel, pulsos pedio y poplítico presentes y con niveles de PC y PS de 75 y 90%, respectivamente. El seguimiento fue posible por 2 meses más.



Figura 2. Áreas necróticas, al cuarto día del ingreso.



Figura 1. Fase eritematosa a su ingreso.

Fotos otorgadas por los autores

## DISCUSION

La PF, al ser un problema de hipercoagulabilidad, se considera una emergencia hematológica por las complicaciones trombóticas que son rápidamente progresivas, relacionada con una mortalidad elevada, en especial en los recién nacidos que tienen el nivel plasmático de PC bajo; el estado inflamatorio por infección, más el sistema de la hemostasia, afectan al endotelio y condicionan un estado protrombótico intenso.

En el caso de la PC, un anticoagulante natural que se sintetiza en el hígado –una glicoproteína de 62 kDa dependiente de vitamina K– está codificado en el cromosoma 2 (2q13,14), y su actividad funcional es del 26 al 44% en el recién nacido, en niños mayores y en la edad adulta es del 70 a 120%, la actividad antigenica normal es de 80 a 120%,



Figura 3. Fase de esfacelación, al séptimo día de su ingreso.

es precursor de una proteasa de serina activa, con una vida media de 5-7 horas<sup>6-8</sup>. Cuando se activa esta proteína pasa a ser PCa a través del complejo trombina-trombomodulina en presencia del calcio y proteína S. Actúa inhibiendo a los factores Va y VIIIa de la coagulación de manera fisiológica, así mismo inhibe la actividad plaquetaria e incrementa la fibrinólisis a través de la inactivación del inhibidor del activador tisular del plasminógeno. En el sistema de la inflamación, actúa como antiinflamatoria y antiapoptótica sobre las células endoteliales. Cuando las funciones fisiológicas de la PC se encuentran alteradas en el paciente pediátrico se genera un estado protrombótico conocido como PF<sup>9,10</sup>.

Dependiendo del tipo de defecto, se puede clasificar a la PC en:

- Tipo I: es la más frecuente y ocurre como consecuencia de la disminución simultánea tanto de la actividad funcional como de la antigénica. La trombosis se presenta cuando los niveles son menores del 50%.

- Tipo II: ocurre cuando la actividad funcional está disminuida y la concentración antigénica es normal. En los casos de homocigocidad, que son raros, la actividad de la PC es menor al 1% de una manera persistente, se asocia a trombosis graves con curso fatal, sobre todo en el periodo neonatal, y evoluciona rápidamente a coagulación intravascular diseminada<sup>11,12</sup>.

El diagnóstico de PF es de sospecha clínica. El estudio de ultrasonido Doppler suele ser urgente, ya que confirma el fenómeno trombótico, así como también los dímeros D, que a su vez son determinantes para el inicio del tratamiento. Los estudios específicos de trombofilia primaria son importantes porque permiten definir el diagnóstico y pronóstico. Se recomienda realizar estos estudios al inicio y después de 6 semanas del evento<sup>13,14</sup>.

La literatura médica recomienda como tratamiento sustitutivo para la PF, el uso de PFC a la dosis de 10 a 20 ml/kg de peso, cada 6, 8 o 12 h, la selección de la dosis y el tiempo de aplicación depende de la gravedad del caso y se debe administrar hasta su resolución. La dosis de 10 ml/kg, aporta en promedio 30 UI/dL de PC y su actividad a los 30 minutos es en 30%.

En caso de utilizar el anticuerpo monoclonal de PC, se recomienda como dosis de impregnación a 100 U/kg, seguido de 50 U/kg cada 6 h; esta dosis aumenta 1 U/kg/peso de PC en el plasma y está recomendado en la deficiencia congénita o adquirida de PC. Otro fármaco utilizado es la PC recombinante, que no está recomendada cuando la PF neonatal se encuentra asociada a sepsis, ya que condiciona alto riesgo de sangrado.

La PC recombinante está indicada en la deficiencia homocigota y la tendencia es usarla por vía subcutánea como método profiláctico cada 12 h de manera permanente. Este fármaco ha demostrado ser muy útil para disminuir los eventos trombóticos en el paciente pediátrico. En el caso de las deficiencias transitorias de PC se ha demostrado que al cabo de 20 días se normaliza el nivel plasmático, de tal manera que ya no requerirá de tratamiento<sup>15,16</sup>.

El uso de anticoagulante también es un tratamiento muy importante; el más usual y seguro es

la enoxaparina a la dosis de 1.5 mg/kg cada 12 h, aunque en niños menores de 2 meses de edad es posible que se necesite una dosis mayor.

El uso de un antiplaquetario no es parte del tratamiento si existe trombocitopenia grave cuando la PF se acompaña de CID<sup>17-19</sup>.

El caso que se presenta es una PF postinfecciosa en fase de convalecencia, que no evolucionó a CID. Consideramos que la buena respuesta fue debido al tratamiento sustitutivo con PFC más el uso de anticoagulante y antiplaquetario ambos fármacos justificados ante la evidencia de afección arterial y venoso confirmados por ultrasonido Doppler; además, antes se evaluó el TP, TTPa, fibrinógeno y plaquetas que estaban en parámetros normales y DD elevados. Se comunica el caso por el uso del antiplaquetario, en donde no hubo complicación hemorrágica, y que seguramente contribuyó en la limitación de la trombosis evitando así necrosis de la extremidad.

## CONCLUSIÓN

La PF es una urgencia hematológica en pediatría por tratarse de un estado protrombótico grave en el cual el diagnóstico y tratamiento deben ser oportunos para evitar la pérdida de una extremidad o la muerte del paciente.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses en la realización de este trabajo. ●

## REFERENCIAS

1. Spicer Te, Rau Jm. Purpura fulminans. Am J Med. 1976; 61:566-71.
2. Darmstadt GL. Acute infectious purpura fulminans: Pathogenesis and medical management. Pediatr Dermatol. 1998; 15:169-83.
3. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. Proc Natl Acad Sci USA. 1993;90:1004-8.
4. Ruiz-Arguelles GJ, González-Estrada S, Garces-Eisele J. Primary trombophilia in Mexico: a prospective study. Am J Hematol. 1999;60:1-5.
5. Baur A, Pouyau R, Meunier S, Nougier C, Teyssedre S, Javouhey E, et al. Varicella-associated purpura fulminans and deep vein thrombosis: a pediatric case report. Arch Pediatr. 2011 Jul;18(7):783-6.
6. John H Griffin, Berislav V Zlokovic, and Laurent O MosnierInt J. Protein C anticoagulant and cytoprotective pathways Hematol. Apr 2012;95(4):333-45.
7. Andrew M. Developmental haemostasis: relevance to thrombo-embolic complications in paediatric patients. Thromb Haemostas. 1995;74:415-25.
8. Lau KK, Stoffman JM, Williams S, McCusker P, Brandao L, Patel S, et al; Canadian Pediatric Thrombosis and Hemostasis Net-work. Neonatal renal vein thrombosis: review of the English-language literature between 1992 and 2006. Pediatrics. 2007;120(5):1278-84.
9. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and International registry. Pediatrics. 1995;96:939-43.
10. Hagstrom JN, Walter J, Bluebond-Langner R, Amatniek JC, Manno CS, High KA. Prevalence of the factor V Leiden mutation in children and neonates with thromboembolic disease. J Paediatr. 1998;133:777-81.
11. Pereira JG. Trombofilia y trombosis arterial. Rev Chil Cardiol 2007;26:97-103.
12. Reitsma PH, Bernardi F, Doig RG, Gandrille S, Greengard JS, Ireland H, et al. Protein C deficiency: a database of mutations, 1995 update. Thromb Haemost. 1995;73:876.
13. Elf JL, Strandberg K, Nilsson C, Svensson PJ. Clinical probability assessment and D-dimer determination in patients with suspected deep vein thrombosis, a prospective multi-center management study. Thromb Res. 2009;123(4):612-616.
14. Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, Piovella F, Siragusa S, Wells PS, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. BMJ. 1998;316(7124):17-20.
15. Price VE, Ledingham DL, Krümpel A, Chan AK. Diagnosis and management of neonatal purpura fulminans. Semin Fetal Neonatal Med. 2011 Dec;16(6):318-22.
16. De Kort EH, Vrancken SL, van Heijst AF, Binkhorst M, Cuppen MP, Brons PP. Long-term Subcutaneous Protein C Replacement in Neonatal Severe Protein C Deficiency. Pediatrics. 2011;127: 1338.
17. Li JS, Yow E, Bérezy KY, Bokesch PM, Taka-hashi M, Graham TP Jr, et al; PICOLO Investigators. Dosing of clopidogrel for platelet inhibition in infants and young children: primary results of the Platelet Inhibition in Children On clopidogrel (PICOLO) trial. Circulation. 2008;117(4):553-9. Epub 2008 Jan 14.
18. Fruchtman Y, Strauss T, Rubinstein M, Ben Harush M, Revel-Vilk S, Kapelushnik J, et al. Skin Necrosis and Purpura Fulminans in Children With and Without Thrombophilia-A Tertiary Center's Experience. Pediatr Hematol Oncol. 2015;32(7):505-10.
19. Bacciedoni V, Attie M, Donato H; (Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional). Thrombosis in newborn infants. Arch Argent Pediatr. 2016 Apr;114(2).