

## DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

# Púrpura fulminans asociada a deficiencia de proteína C, proteína S y resistencia a proteína C activada

## Association of purpura fulminans with protein C and protein S deficiency and resistance to activated protein C

Rosario Torres<sup>1</sup>, Rosalía Ballona<sup>2</sup>.

### RESUMEN

Púrpura fulminans describe el desarrollo agudo de necrosis de la piel acompañada de trombosis cutánea. Se describen dos casos de púrpura fulminans, el primero debido a una severa deficiencia de proteína C y S, y el segundo con resistencia a proteína C activada. El temprano reconocimiento de estas entidades es importante ya que son fatales sin tratamiento.

Palabras clave: Púrpura fulminans; Proteína C; Proteína S; Resistencia a proteína C activada; Factor V Leiden.

### SUMMARY

Purpura fulminans describes the acute development of skin necrosis with thrombosis. We describe two cases of purpura fulminans, the first one related to protein C and S deficiency, and the second with resistance to activated protein C. It is important the oportune diagnosis of these diseases because they are letal without treatment.

Key words: Purpura fulminans; Protein C; Protein S; Resistance to activated protein C; Factor V Liden.

### INTRODUCCIÓN

Púrpura fulminans describe el desarrollo agudo de necrosis de la piel acompañada de trombosis de los vasos sanguíneos cutáneos<sup>(1,2)</sup>. Se describen tres formas clínicas<sup>(3-6)</sup>:

- a) Durante el periodo neonatal por deficiencia de la proteína C, proteína S, antitrombina III y/o resistencia a proteína C activada por mutación del factor V Leiden.
- b) Durante procesos infecciosos bacterianos severos por *Neisseria meningitides*, *Streptococcus* grupo A y B, *Staphylococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Salmonella* sp, *Pseudomona auriginosa*, y otras, asociado a consumo de proteína S y C.
- c) Durante la convalecencia de enfermedades infecciosas como varicela y sarampión por producción de anticuerpos contra proteína S.

<sup>1</sup> Médico Dermatólogo del Servicio de Dermatología del Instituto de Salud del Niño.

<sup>2</sup> Médico Dermatólogo Jefe del Servicio de Dermatología del Instituto de Salud del Niño.

Correo electrónico: charotorres@yahoo.es

Se describen dos casos severos de púrpura fulminans, el primero debido a una deficiencia marcada de "proteína C y S" y el segundo con resistencia a proteína C activada (RPCA).

### CASO 1

Varón de 4 años de edad, en aparente buen estado general de salud hasta que presenta como antecedente "picaduras de abeja", siete días antes de su ingreso, presentando edema que comprometen cara, manos y pies. Los padres no son consanguíneos y los signos vitales estaban normales. Al ingreso mostró áreas necróticas bien delimitadas en cara, cuello, manos y dorso de pie (fotografía 1). El resto del examen físico estuvo dentro de los límites normales. Se tomó hemocultivo y se inició tratamiento con oxacilina y gentamicina. Asimismo, recibió heparina EV y plasma fresco cada dos días en 6 oportunidades, consiguiendo la limitación de las lesiones y posterior cicatrización de las mismas (fotografía 2).



Fotografía 1: Necrosis cutánea en cara y manos en la etapa aguda (caso 1).



Fotografía 2: Detalle del proceso de cicatrización en manos (caso 1).

Los resultados de los exámenes de laboratorio fueron: leucocitos 12 000, neutrófilos 70% (bastones 2%, segmentados 68%), linfocitos 23%, plaquetas 300 000, tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA), tiempo de protrombina, fibrinógeno y antitrombina III dentro de límites normales, anticuerpos antinucleares negativos. El hemocultivo fue negativo. Dosaje de proteína C 30% (VN: 70-100%), proteína S 20% (VN: 70-100%), proteína S antigénica 100% (VN: 70-140%), antitrombina III 100% (VN: 80-120%). Histológicamente las lesiones mostraron trombosis de pequeños vasos con extravasación de eritrocitos.

Los valores de proteína C y proteína S permanecieron bajos aún después de la terapia de reemplazo con plasma fresco congelado. Se realizó así el diagnóstico de deficiencia congénita de proteína C y S.

Las lesiones de piel cicatrizaron rápidamente, aunque fue necesario el debridamiento de las lesiones necróticas, con el posterior injerto de piel en cara y dedos de manos.

### CASO 2

Neonato de 48h de vida quien desarrolla bruscamente hematoma de 0.5cm en zona inguinal izquierda. Nació a las 38 semanas, luego de un embarazo aparentemente normal y parto eutósico; padres no consanguíneos.

A su ingreso el paciente se mostró afebril con signos vitales normales. En piel se evidenció áreas equimóticas que evolucionaron a necrosis en ambas caderas. Se tomó hemocultivo y se inició tratamiento con vancomicina y cefotaxime EV. En las siguientes 12h el tamaño de las lesiones se incrementó y aparecen nuevas lesiones en manos y pie derecho con zo-

nas de necrosis (fotografía 3). Se inició nuevo tratamiento con heparina EV y plasma fresco congelado por 5 días, con limitación de las lesiones. Al décimo día de vida nuevamente desarrolla lesiones en cara (fotografía 4) y síntomas de trombosis venosa y arterial, por lo que es ingresado a la Unidad de Cuidados Intensivos, recibiendo terapia con corticoides, antibióticos y heparina EV.



Fotografía 3: Necrosis a predominio distal en mano izquierda (caso 2).

proteína C activada (PCA) del niño era 1.2 (VN > 2.2) y la razón de PCA de la madre 1.4; mostrando RPCA. No se realizó estudio genético del factor V Leiden (R506Q). Las áreas de necrosis evolucionaron a gangrena en la pierna derecha, desarrollándose sepsis y coagulopatía intravascular diseminada, falleciendo a los 24 días de edad.



Fotografía 5: Áreas necrótico-hemorrágicas extensas en piernas (caso 2).



Fotografía 4: Estado general agravado e ingreso a UCI al 10° día (caso 2).

Resultados de exámenes auxiliares: hemocultivo negativo, proteína C activada 80% (VN: 70-100%), proteína S 90% (VN: 70-100%), antitrombina III 100% (VN: 70-140%), tiempo de protrombina y fibrinógeno dentro de los límites normales, anticuerpos antinucleares negativos, los estudios serológicos para toxoplasma, citomegalovirus, herpes simple y rubéola fueron negativos.

Para ese momento el niño presentaba amplias zonas necrótico-hemorrágicas en piernas (fotografía 5), así mismo hematoma retrobulbar en ojo izquierdo. La ecografía cerebral mostró hemorragia periventricular que comprometía el cuerno occipital derecho. La razón de

## DISCUSIÓN

La frecuencia de trombofilia hereditaria en la población general es de 1:25 000 a 1:50 000<sup>(7)</sup>. Estos desórdenes hereditarios incluyen:

- Deficiencia de proteína C
- Deficiencia de proteína S
- Deficiencia de antitrombina III
- Resistencia de proteína C activada por mutación en el factor V
- Deficiencia de plasminógeno tisular activado
- Deficiencia de fibrinógeno

Aunque, debido a las propiedades especiales del sistema hemostático en la niñez y la infancia, la trombofilia hereditaria solo se presenta sintómicamente en el 5% comparado con el 40% de los adultos<sup>(8-10)</sup>. El primer reporte de deficiencia de proteína C heredado en forma autosómica dominante fue descrito por Griffin en 1981<sup>(11)</sup>. Posteriormente, Branson reportó el primer caso de deficiencia severa de proteína C asociado a púrpura fulminans neonatal como manifestación clínica<sup>(12)</sup>.

Las proteínas C y S son glicoproteínas dependientes de la vitamina K, con propiedades antitrombóticas. La proteína C es una proteasa sérica que circula como zimógeno, después de la división proteolítica por el complejo trombina/trombomodulina sobre la superficie endotelial, la cual actúa inactivando los factores Va y VIIIa por

proteolisis. La proteína C activada también tiene propiedades profibrinolíticas, por inhibición del plasminógeno activado. La proteína S actúa como un cofactor en este proceso, inhibiendo así fenómenos trombóticos<sup>(13)</sup>.

En el primer caso nuestro paciente tiene más de un factor de riesgo por deficiencia de ambas proteínas (C y S). Se describe que los defectos combinados tienen un mayor riesgo de presentar episodios trombóticos (72%) comparados con los que poseen una sola deficiencia (19%)<sup>(14,15)</sup>. La deficiencia congénita de proteína C y S corresponde a un desorden hereditario dominante con penetrancia variable; ubicando el defecto en el cromosoma 2 en la primera y en el cromosoma 3 en la segunda<sup>(16)</sup>. Las personas heterocigotas generalmente no presentan síntomas hasta la adultez, pero las homocigotas presentan niveles muy bajos de proteína C (<1%), pudiendo desarrollar púrpura fulminans y eventos trombóticos usualmente en el periodo neonatal<sup>(13,14,17)</sup>. Las infecciones agudas virales y bacterianas pueden producir deficiencia transitorias de proteína C y S, especialmente en portadores heterocigotas, tanto niños como adultos jóvenes, manifestándose clínicamente como púrpura fulminans<sup>(6)</sup>. En raras ocasiones la púrpura fulminans está asociada a picadura de insectos como en nuestro primer caso, mordedura de ofidios e hipersensibilidad a medicamentos<sup>(18,19)</sup>.

En el caso 1 los dosajes de proteína C y S se realizaron a los 7 días de enfermedad y post transfusión de plasma fresco congelado; a pesar de ello los valores se mantenían bajos por lo que asumimos que estos valores descendieron aún más en la etapa inicial del cuadro de púrpura fulminans. Un temprano reconocimiento y adecuado reemplazo es importante en la supervivencia de estos pacientes. La terapia consiste en la administración tem-

prana de plasma fresco y/o concentrado de proteína C<sup>(20)</sup>.

En el segundo caso describimos a un paciente con púrpura fulminans con RPCA. Este desorden inicialmente descrito por Dahlback en 1993<sup>(21)</sup>, actualmente es considerado como la causa más importante de tromboembolismo en adultos y niños<sup>(9,22)</sup>. Bertina y col. demostraron en 1994 que la mutación G1691A en el gen del factor V de la coagulación es el responsable de la RPCA<sup>(23)</sup>. Esta mutación lleva a la producción de una molécula llamada factor V Leiden (R506Q), la cual ha sufrido una sustitución del aminoácido 506 arginina por glutamina, alterando el lugar de clivaje para la proteína C activada resultando en una ineficiente inactivación del factor V Leiden, favoreciendo un estado pro-trombótico<sup>(24,25)</sup>.

Sugerimos que la prueba de resistencia a proteína C activada, así como el estudio por técnicas de PCR del genoma para el factor V, sean incluidas en la evaluación inicial de la púrpura fulminans neonatal (cuadro 1), así como su detección en los familiares para confirmar su naturaleza congénita y hereditaria, además de la posibilidad de dar tratamiento anticoagulante profiláctico en estos pacientes con cirugía programada o eventos trombóticos repetitivos.

Cuadro 1. Evaluación de la trombofilia en púrpura fulminans neonatal.

- Dosaje de proteína C, proteína S y antitrombina III
- Resistencia a proteína C activada
- Análisis genético del factor V Leiden
- Dosaje de plasminógeno y tiempo parcial de tromboplastina activada
- Anticoagulante lúpico
- Anticuerpos anticardiolipina

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SPICER TE, RAU JM. Purpura fulminans. *Am J Med.* 1976;61:566-71.
2. ADCOCK DM, BROZNA J, MARLAR RA. Proposed classification and pathologic mechanisms of purpura fulminans and skin necrosis. *Semin Thromb Hemost.* 1990;16:333-40.
3. FRANCIS RB Jr. Acquired purpura fulminans. *Semin Thromb Hemost.* 1990;16:310-25.
4. LEVIN M, ELEYBS, LOUIS J, COHEN H, YOUNG L, HEYDERMAN RS. Postinfectious purpura fulminans caused by an autoantibody directed against protein S. *J Pediatr.* 1995;127:355-63.
5. NGUYEN P, REYNAUD J, POUZOL P, MUNZERM, RICHARDO, FRANCOIS P. Varicella and thrombotic complications associated with transient protein C and protein S deficiencies in children. *Eur J Pediatr.* 1994;153:646-9.
6. DARMSTADT GL. Acute infectious purpura fulminans: Pathogenesis and medical management. *Pediatr Dermatol.* 1998;15:169-83.
7. MANNUCCI PM, TRIPODIA. Laboratory screening of inherited thrombotic syndromes. *Thromb Haemostas.* 1987;57:247-51.
8. ANDREW M. Developmental haemostasis: relevance to thrombo-embolic complications in paediatric patients. *Thromb Haemostas.* 1995;74:415-25.
9. FLORELL SR, RODGERS GM. Inherited thrombotic disorders: An update. *Amer J Hematol.* 1997;54:53-60.
10. ASHKAI, AUMANN V, BERGMANN F, BUDDE U, EBERL W, ECKHOF-DONOVAN S, et al. Prevalence of Factor V Leiden in children with thrombo-embolism. *Eur J Pediatr.* 1996;155:1009-14.
11. GRIFFIN JH, EVATT B, ZIMMERMANTS, KLEISSAJ, WIDEMAN

- C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest.* 1981;68:1370-3.
12. BRANSON JE, KATZ J, MARBLE R, GRIFFIN JH. Inherited protein C deficiency and coumarin-responsive chronic relapsing purpura fulminans in a newborn infant. *Lancet.* 1983;2:1165-8.
  13. CLOUSE LH, COMP PC. The regulation of hemostasis. The protein C system. *N Engl J Med.* 1986;314:1298-1304.
  14. AULETTA MJ, HEADINGTON JT. Purpura fulminans a cutaneous manifestation of severe protein C deficiency. *Arch Dermatol.* 1988;124:1387-91.
  15. CAVENAGH JD, COLVIN BT. Guidelines for the management of thrombophilia. *Postgrad Med J.* 1996;72 (844):87-94.
  16. PLUTZKY J, HOSKINS JA, LONG GL, CRABTREE GR. Evolution and organization of the human protein C gene. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986;83:546-50.
  17. YUEN P, CHEUNGA, LIN HJ, HOF, MIMURO J, YOSHIDAN, et al. Purpura fulminans in a Chinese boy with congenital protein C deficiency. *Pediatrics.* 1986;77:670-6.
  18. TONDRA JM. Gangrene of the skin due to allergic reaction. *Plast Reconstr Surg.* 1969;43:392-6.
  19. MORSE TS, ROWE MI, HARTIGAN M. Purpura fulminans. *Arch Surg.* 1966;93:268-70.
  20. MULLER FM, EHRENTAL W, HAFNER G, SCHRANZ D. Purpura fulminans in severe congenital protein C deficiency: monitoring of treatment with protein C concentrate. *Eur J Pediatr.* 1996;155:20-5.
  21. DAHLBACK B, CARISSON 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.
  22. PIPE SW, SCHAMAIER AH, NICHOLS WC, GINSBURG D, BOZYNSKI ME, CASTLE VP. Neonatal Purpura fulminans in association with factor V R506Q mutation. *J Pediatr.* 1996;128:706-9.
  23. BERTIN ARM, KOELEMAN BP, KOSTERT T, ROSENDAAL FR, DIRVEN RJ, DE RONDE H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994;369:64-7.
  24. SVENSSON PJ, DAHLBACK B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med.* 1994;330:517-22.
  25. SIMONIP, PRANDONIP, LENSINGA, SCUDELLERA, SARDELLA C, PRINS MH, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with Arginine mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Eng J Med.* 1997;336:399-403.