

NEONATAL PURPURA FULMİNANS: 7 OLGULUK DENEYİMİMİZ

NEONATAL PURPURA FULMINANS: OUR EXPERIENCE WITH 7 CASES

Melek AKAR, F. Gamze DEMİREL, Gonca SANDAL, Ömer ERDEVE, Nurdan URAŞ, Suna OĞUZ, Uğur DİLMEN

S.B. Ankara Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği

ÖZET

Giriş: Purpura fulminans nadir görülen bir klinik tablodur. Yenidoğan döneminde sıklıkla konjenital veya kazanılmış protein C veya S eksikliğinden kaynaklanır. Sepsis ilişkili yaygın damar içi pıhtılaşma da bir diğer risk faktörüdür.

Yöntem: Üçüncü basamak bir yenidoğan yoğun bakım ünitesinde Ocak 2008 ile Mayıs 2010 tarihleri arasında purpura fulminans tanısı ile izlenmiş olguların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Olguların faktör 5 Leiden, protrombin G20210A ve metilentetrahidrofolat redüktaz mutasyonu sonuçları, plazma protein C, S, antitrombin 3, antifosfolipid antikor ve homosistein düzeyleri ve kültür sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Toplam yedi olgunun verileri değerlendirildi. Olguların tamamının tanı anında plazma protein C, S ve antitrombin 3 düzeyi düşüktü. Metilentetrahidrofolat redüktazın homozigot mutasyonu bir olguda, heterozigot mutasyonu ise bir diğer olguda saptandı. Homosistein düzeyi metilentetrahidrofolat redüktaz mutasyonu olan olgularda hafif yüksek; diğerlerinde ise normaldi. Bir olguda tedavi sonrasında protein C, S ve antitrombin 3 düzeyi tekrarlanabildi ve sonuçlar normal bulundu. Dört olgunun kan kültüründe etken, izole edildi. İzole edilen mikroorganizmalar Pantoea agglomerans, Candida albicans, Klebsiella pneumonia ve Staphylococcus hominis'di.

Sonuç: Bildiğimiz kadarıyla serimiz bugüne kadar yayınlanmış en geniş purpura fulminans tanılı yenidoğan olgu serisidir ve Pantoea agglomerans, Candida albicans ve Klebsiella pneumonia yenidoğanlarda purpura fulminans etkenleri olarak ilk kez bu seri ile gösterilmiştir. Purpura fulminans tanısı ile izlenen ve etiyolojide sepsis ilişkili yaygın damar içi pıhtılaşma düşünülen yenidoğan olgularda bu nadir patojenler de akılda tutularak tedavi ve takipler planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Purpura fulminans, yaygın damar içi pıhtılaşma, yenidoğan

Yazışma Adresi:

Uzm.Dr. Melek AKAR

S.B. Ankara Zekai Tahir Burak
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Neonatoloji Kliniği Hamamönü /
ANKARA

e-posta: melek_akar@yahoo.com.tr

ABSTRACT

Introduction: Purpura fulminans is a rare clinical entity. In the neonatal period it is commonly caused by inherited or acquired protein C or S deficiency. Disseminated intravascular coagulation associated with septicemia in newborns may be another risk factor for purpura fulminans.

Methods: Charts of the patients followed up with the diagnosis of purpura fulminans at a tertiary level neonatal intensive care unit between January 2008 and May 2010 were retrospectively reviewed. Factor 5 Leiden, prothrombin 20210 A and methylenetetrahydrofolate reductase mutations, levels of plasma protein C, S, antithrombin III, antiphospholipid antibody and homocystein, and culture results were recorded in all the patients.

Results: Results of a total of seven patients were evaluated. Plasma protein C, S and antithrombin III levels were found decreased at the time of diagnosis in all the cases. One of the cases had methylenetetrahydrofolate reductase homozygous mutation, and another had methylenetetrahydrofolate reductase heterozygous mutation. Homocystein levels were slightly elevated in cases with methylenetetrahydrofolate reductase mutation, and normal in the others cases. Plasma protein C, S and antithrombin 3 levels were studied in only one case after treatment and were normal. A pathogen was identified in blood culture in four out of the seven cases. The isolated microorganisms were Pantoea agglomerans, Candida albicans, Klebsiella pneumonia and Staphylococcus hominis.

Conclusion: Pantoea agglomerans, Candida albicans, and Klebsiella pneumonia were determined as the causative agents of purpura fulminans in this series of newborns, which, to our knowledge, is the largest one reported till now. These pathogens should be remembered in infants who are followed up with the diagnosis of purpura fulminans and suspected to have disseminated intravascular coagulation associated with sepsis.

Key Words: Purpura fulminans, disseminated intravascular coagulation, newborn

GİRİŞ

Purpura fulminans (PF), cilt ve yumuşak doku nekroza ilerleyebilen dermal hemoraji ve mikrovasküler trombozla karakterize, tüm yaş gruplarında özellikle yenidoğanlarda nadir görülen bir klinik tablodur (1,2). Esas olarak cilt; nadiren diğer organlar tutulur (3).

Yenidoğan döneminde PF sıklıkla konjenital veya kazanılmış protein C, S eksikliğinden veya sepsis ilişkili yaygın damar içi pıhtılaşmadan kaynaklanır; bazı olgularda ise etiyolojik etken bulunamaz (4-6). Faktör 5 Leiden ve protrombin G20210A mutasyonları ve antifosfolipid antikorlar da PF gelişiminde rol oynayabilir (7).

Bu seride PF tanısı almış yedi yenidoğan olgunun klinik ve laboratuvar bulguları, saptanan etiyolojik ajanlar, tedavi yaklaşımları ve sonuçları sunulmuştur.

OLGULAR ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada veriler, üçüncü basamak bir yenidoğan yoğun bakım ünitesinde Ocak 2008 ile Mayıs 2010 tarihleri arasında PF tanısı ile izlenmiş olgu dosyalarından elde edildi. Çalışma için lokal etik komiteden onay alındı.

Olguların faktör 5 Leiden, protrombin G20210 A mutasyonu sonuçları, varsa taze donmuş plazma tedavisi öncesi alınan plazma protein C, S, antitrombin 3, antifosfolipid antikor ve homosistein düzeyleri ile kan, idrar ve beyin omurilik sıvısı kültür sonuçları kaydedildi.

Olgulara antibiyotik ve taze donmuş plazmadan oluşan standart tedavi rejimi uygulanmış ve hiçbir hastaya heparin veya pıhtılaşma faktörü verilmemişti.

BULGULAR

Çalışma süresince PF tanısı almış yedi olgunun verilerine ulaşıldı. Olguların üç tanesi kızdı. Ortalama gebelik yaşı 30.1 ± 4.0 hafta ve ortalama doğum ağırlığı 1310 ± 509 gramdı. Olguların demografik özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo-1: Olguların demografik özellikleri

Olgu sırası	Cinsiyet	Gebelik yaşı (Hafta)	Doğum ağırlığı (Gr)	Lezyonların yeri
I	Kız	33	1660	Bacaklar, sol el
II	Erkek	33	1900	Bacaklar
III	Kız	26	820	Sağ el
IV	Erkek	29	1000	Bacaklar
V	Erkek	35	1620	Sağ el ve sağ kol
VI	Kız	31	1610	Göbek, sol bacak
VII	Erkek	24	560	Bacaklar, kol ve gövde

Purpura fulminans lezyonları genel olarak ekstremiteler yerleşimli olmakla birlikte yalnızca bir olguda göbek çevresinde tutulum vardı (Resim 1).



Resim 1: Purpura fulminanslı bir bebeğin cilt tutulumu

Olguların tamamı klinik ve laboratuvar bulgularla birlikte değerlendirildiğinde sepsis tablosundaydı ve tedavi öncesi bakılan plazma protein C, S ve antitrombin 3 düzeyleri düşüktü. Hiçbir olguda faktör 5 Leiden veya protrombin G20210A mutasyonu saptanmamıştı ve antifosfolipid antikor düzeyleri normal aralıktaydı. Homosistein düzeyi hafif yüksek olduğu için araştırılan iki olgudan birisinde homozigot, diğerinde ise heterozigot metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonu saptanmıştı.

Olguların birisi hariç tamamı kaybedilmişti. Bu nedenle protein C, S ve antitrombin 3 düzeyleri tekrarlanamadı. Yaşayan olgu 6 aylık olduğunda tekrarlanan protein C, S ve antitrombin 3 düzeyleri ise normal olarak bulundu. Olguların tromboz paneli sonuçları Tablo-2’de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Purpura fulminans septik şok veya yaygın damar içi pıhtılaşmanın deri ve yumuşak dokunun nekrozu ile sonuçlanan nadir bir komplikasyondur. Deri bulguları eritematöz veya purpurik lezyonlar şeklinde başlayarak 24-48 saat içerisinde kuru gangrene veya nekroza dönüşür. Histopatolojik olarak dermal damarlarda trombüs ve perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu vardır. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte intravasküler olarak endotoksinlerin alternatif kompleman yolunu aktive etmesi sonucu ciltte gelişen Shwartzman benzeri reaksiyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir (8).

Purpura fulminansta lezyonlar sıklıkla kalçalar, ekstremiteler, gövde ve skalp gibi travma veya basınca daha fazla maruz kalan bölgelerde görülür. Cilt lezyonları debridman ve greftle tedavi edilir. Bizim olgularımızda lezyonlar genellikle ekstremiteler yerleşimli idi. Sadece bir olguda göbek çevresinde yer alan cilt nekrozu enterokutanöz fistül gelişimine neden olmuş ve bu olgu PF ile ilişkili ilk enterokutanöz fistül olgusu olarak bildirilmişti (9). Nadiren PF tedavisinde ekstremiteler amputasyonları gerekebilirse de bizim olgularımızın hiçbirisine ekstremiteler amputasyonu uygulanmamıştı (10).

Purpura fulminans yenidoğan döneminde protein C veya diğer pıhtılaşma faktörlerinin kalıtsal veya kazanılmış anormalliklerine veya akut enfeksiyonlara bağlı olarak ortaya çıkabileceği gibi idiyopatik de olabilir (11). Olgula-

Tablo-2: Vakaların tromboz paneli sonuçları ve saptanan etiyolojik ajanlar

Olgu sırası	Etiyolojik ajan	Prot C	Prot S	F5 Leiden mutasyonu	Protrombin G20210A mutasyonu	Antitrombin 3 düzeyi	MTHFR C677T mutasyonu	Antifosfolipid antikor	Homosistein düzeyi
I	Pantoea agglomerans	↓	↓	-	-	↓	-	-	↔
II	Candida albicans	↓	↓	-	-	↓	-	-	↔
III	Staphylococcus hominis	↓	↓	-	-	↓	-	-	↔
IV	Klebsiella pneumoniae	↓	↓	-	-	↓	-	-	↔
V	Gösterilmedi	↓	↓	-	-	↓	-	-	↔
VI	Gösterilmedi	↓	↓	-	-	↓	Heterozigot	-	Hafif yüksek
VII	Gösterilmedi	↓	↓	-	-	↓	Homozigot	-	Hafif yüksek

rımızın tedavi öncesi bakılan protein C, S ve antitrombin 3 düzeyleri düşüktü ve hepsi klinik ve laboratuvar olarak sepsis tablosundaydı. Tedavi sonrası bir olgu hariç diğer olgularda protein C, S ve antitrombin 3 düzeyleri tekrarlanmadığından bu faktörlerin kalıtsal eksikliği ekarte edilememiş olmakla birlikte; sepsis ilişkili yaygın damar içi pıhtılaşma sebebiyle bu faktörlerin plazma düzeyinin tanı anında düşük saptanmış olabileceği düşünüldü. Yaşayan olgunun ise altıncı ayda tekrarlanan protein C, S ve antitrombin 3 düzeyi ise normal aralıkta bulundu.

Sepsis ilişkili yaygın damar içi pıhtılaşma da yenidoğanlarda PF gelişimi için bir diğer risk faktörüdür (4). Yenidoğan döneminde PF etiyolojisinde tanımlanmış mikroorganizmalar Escherichia coli, Enterobakter, Stafilkoklar ve grup B streptokoklardır (12). Bu çalışmada dört olgunun kan kültüründe Staphylococcus hominis, Pantoea agglomerans, Candida albicans ve Klebsiella pneumonia izole edildi. Staphylococcus hominis daha önce yenidoğanlarda PF etkeni olarak bildirilmiş olmasına rağmen bilgilerimize göre Pantoea agglomerans, Candida albicans ve Klebsiella pneumonia ilk kez bu seri ile etiyolojik ajan olarak gösterilmiştir.

Faktör 5 Leiden ve protrombin G20210A mutasyonu ve antifosfolipid antikorlar da PF gelişiminde rol oynayabi-

len diğer protrombotik risk faktörleridir (7). Bu seride tüm olgular bu etiyolojik faktörler açısından değerlendirilmiş ancak bu faktörlerden herhangi birisi görülmemiştir.

Homosistein metiyoninden sentezlenen bir aminoasittir. Homosistein metabolizmasında rol oynayan enzimlerin aktivitelerinin eksikliği hiperhomosisteinemi ve homosistinüri ile sonuçlanır. Homosistein düzeylerinde yükselmenin gerek arteriyel, gerekse venöz tromboza eşlik edebildiği bildirilmiştir. En sık MTHFR ve sistatyon beta sentetaz enziminde defekt saptanmıştır (13). Tarama testi için açlık plazma homosistein düzeylerinin ölçümü ve homosistein düzeyi yüksek saptananlarda mutasyon analizi yapılması önerilmektedir. Olgularımızın ikisinde homosistein hafif yüksek değerlerinde ise normal olarak bulunmuştu. Homosistein düzeyi yüksek olan olgulardan birisinde MTHFR C677T heterozigot; diğerinde ise homozigot mutasyonu olduğu gösterilmişti. Homosistein yüksekliğinin tromboz riskini artırdığı bilinmektedir. Protein C eksikliği ile birlikte homozigot MTHFR mutasyonu olan bir yenidoğan olguda purpura fulminans bildirilmiş olmakla beraber bu güne kadar sadece homosistein yüksekliğinin neden olduğu purpura fulminanslı bir olgu tanımlanmamıştır (14). Bu nedenle homosistein düzeyi yüksek olan olgularımızda riski artırmakla beraber purpura fulminans etiyolojisinden sade-

ce homosistein yüksekliğinin sorumlu olmadığı ve klinik ve laboratuvar bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde bu olgularda da etiyolojiden olasılıkla yaygın damar içi pıhtılaşmanın sorumlu olduğu düşünüldü.

Purpura fulminans hızla geri dönüşümsüz doku nekrozuna dönüşebildiğinden uygun tedavi yöntemine mümkün olan en erken dönemde başlanması önerilir. Purpura fulminans tedavisinde amaç, altta yatan nedeni tedavi etmek, pıhtılaşma dengesini yeniden sağlayıp vasküler tromboza bağlı doku hasarını önleyerek, morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Hastalığın tedavisinde en uygun yaklaşım henüz tanımlanmamış olmakla birlikte geleneksel olarak antimikrobiyal tedavi ve taze donmuş plazma ile pıhtılaşma faktörlerini içeren destekleyici tedavi önerilmektedir (15). Bu çalışmadaki tüm olgulara taze donmuş plazma desteği verilmiş ve antimikrobiyal tedavi uygulanmıştı. Purpura fulminans tedavisinde heparinin de yararlı etkileri bildirilmiş olmakla birlikte bu serideki hiçbir olguya heparin tedavisi verilmemişti (16,17).

Purpura fulminansta ölüm oranı yüksektir (17). Bizim olgularımızdan birisi hariç tamamı kaybedilmişti. Yaşayan olgu sekiz aylıkken değerlendirildiğinde mental ve motor açıdan tamamen normal olduğu görüldü.

Sonuç olarak; elimizdeki verilere göre bu çalışma bugüne kadar yenidoğanlarda yayımlanmış en geniş PF serisidir. Ayrıca bu seri ile yenidoğanlarda PF etiyolojisinde *Pantoea agglomerans*, *Candida albicans* ve *Klebsiella pneumonia* ilk kez tanımlanmıştır. Purpura fulminans tanısı ile izlenen ve etiyolojide sepsis ilişkili yaygın damar içi pıhtılaşma düşünülen yenidoğan olgularda bu nadir patojenler de akıld tutularak tedavi ve takipler planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kumar L, Thapa BR, Kaushal RK, Bushnurmath SR. Purpura fulminans. *Indian J Pediatr* 1987; 54(3):415-9.
2. Adcock DM, Brozna J, Marlar RA. Proposed classification and pathologic mechanisms of purpura fulminans and skin necrosis. *Semin Thromb Hemost* 1990;16(4):333-40.
3. Edlich R, Cross CL, Dahkstrom JJ, Long WB. Modern concepts of the diagnosis and treatment of purpura fulminans. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2008;27(3): 191-6
4. Kavaklı K, Polat A, Aydınok Y, Akisu M, Kultursay N, Cetingul N, et al. Yenidoğan Bir Bebekte Tip I Homozigot Protein-C Eksikliği ve Purpura Fulminans: Tanı, tedavi ve izlem. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 1998;7(4):194-8.
5. Sen K, Roy A. Management of neonatal purpura fulminans with severe protein C deficiency. *Indian Pediatr* 2006;43(6):542-5.
6. Fischer D, Schloesser RL, Nold-Petry CA., Nold MF, Veldman A. Protein C concentrate in preterm neonates with sepsis. *Acta Paediatrica* 2009;98(9):1526-9.
7. Gurgey A, Aytac S, Kanra G, Secmeer G, Ceyhan M, Altay C. Outcome in children with purpura fulminans: report on 16 patients. *Am J Hematol* 2005;80(1):20-5.
8. Gurses N, Ozkan A. Neonatal and childhood purpura fulminans: review of seven cases. *Cutis* 1988;41(5):361-3.
9. Alyamac Dizdar E, Oguz S, Nur Sari F, Erdeve O, Ozkan Ulu H, Dilmen U. Enterocutaneous fistula secondary to purpura fulminans in a preterm infant. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(10): 753-5.
10. Demir Z, Yuce S, Ozdil K, Karmursel S, Velidedeoglu H, Celebioglu S. Bir Purpura Fulminans Olgusu: Erken Tanı ve Tedavinin Ekstremitelerin Kurtarılmasındaki Önemi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25(4):597-9.
11. Doğan Y, Aygun D, Yilmaz Y, Kanra G, Secmeer G, Besbas N, et al. Severe protein S deficiency associated with heterozygous factor V Leiden mutation in a child with purpura fulminans. *Pediatr Hematol. Oncol* 2003;20(1):1-5.
12. Neonatal purpura fulminans associated with early-onset gram-negative enterobacter septicemia. *Int Pediatr* 2003; 18: 162-3.
13. Ray JG, Shmorgun D, Chan WS. Common C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of venous thromboembolism: meta-analysis of 31 studies. *Pathophysiol Haemost Throm* 2002; 32(2):51-8.
14. Demirel N, Bas AY, Okumus N, Zenciroglu A, Yarali N. Severe purpura fulminans due to coexistence of homozygous protein C deficiency and homozygous methylenetetrahydrofolate reductase mutation. *Pediatr Hematol Oncol* 2009;26(8):597-600.
15. Darmstadt GL. Acute infectious purpura fulminans: pathogenesis and medical management. *Pediatr Dermatol* 1998;15(3):169-83.
16. Nolan J, Sinclair R. Review of management of purpura fulminans and two case reports. *Br J Anaesth* 2001;86(4):581-6.
17. Warner PM, Kagan RJ, Yakuboff KP, Kemalyan N, Palmieri TL, Greenhalgh DG, et al. Current management of purpura fulminans: a multicenter study. *J Burn Care Rehabil* 2003;24(3): 119-26.