

PÚRPURA FULMINANTE COMO PRESENTACION ATÍPICA DE PATOLOGÍA FRECUENTE. REPORTE DE DOS CASOS

ANDRÉS TABORRO¹, LUCÍA ANTUNES^{1,2}, MICAELA SANDOVAL GUGGIA^{1,2}, MICAELA MONTALDI^{1,2}, JUAN IGNACIO RODRIGUEZ LIA^{1,2}, DANIELA GILL^{1,2}, OSVALDO F TEGLIA¹

1. Servicio de infectología, Policlínico PAMI I, Rosario, Santa fe Argentina.

2. Carrera de Posgrado de Infectología. UNR. Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Santa fe Argentina.

Resumen

La púrpura fulminante (PF) es una enfermedad aguda comúnmente asociada con meningococemia o enfermedad estreptocócica invasiva, y típicamente caracterizada por lesiones cutáneas purpúricas. No suele ser una presentación típica de las infecciones invasivas por *Staphylococcus aureus*, aunque su aparición suele ser un signo de pronóstico ominoso que; aunque realizando todos los esfuerzos terapéuticos y diagnósticos; puede llevar inexorablemente a la muerte. Su pertenencia a la microbiota humana normal en piel y mucosas, y su capacidad de colonización de distintos dispositivos biomédicos hace del *Staphylococcus aureus*, una causa frecuente de infecciones tanto extra como intrahospitalarias. Posee una cantidad de factores de virulencia como toxinas superantigénicas, exfoliativas y otras que dañan la membrana celular y son capaces de generar una gama variopinta de presentaciones que pueden ir desde infecciones de piel y partes blandas, tanto sin repercusión sistémica, como PF: caracterizada por su rápido deterioro y posterior fallecimiento. Se describen dos casos de pacientes con estafilococemia que debutaron a través de purpura fulminante.

Palabras clave: Purpura Fulminante. Infección Severa. Estafilococcemia

PURPURA FULMINANS AS AN ATYPICAL PRESENTATION OF A FREQUENT PATHOLOGY. REPORT OF TWO CASES

Abstract

Purpura fulminans (PF) is an acute disease commonly associated with meningococemia or invasive streptococcal disease, and typically characterized by purpuric skin lesions. It is not usually a typical presentation of invasive Staphylococcus aureus infections, although its appearance is usually a sign of poor prognosis that, even with all therapeutic and diagnostic efforts, leads to death. Its belonging to the normal human microbiota in skin and mucous membranes, associated with its ability to colonize different biomedical devices, makes Staphylococcus aureus a frequent cause of both extra-hospital and intra-hospital infections; It has a number of virulence factors such as superantigenic, exfoliative toxins and others that damage the cell membrane that generate a diverse range of presentations that can range from skin and soft tissue infections without systemic repercussions, to PF with rapid deterioration and subsequent death. . Two cases of patients with staphylococemia that debuted through purpura are described.

Key words: Purpura Fulminans. Severe Infection. *Staphylococcus aureus* infections

Introducción

La purpura se caracteriza por erupciones hemorrágicas de rápida progresión que suelen comenzar en las extremidades inferiores, aunque también pueden afectar las mucosas, incluso la esclerótica. Dicha erupción purpúrica, progresa a púrpura fulminante que suele incluir coagulación intravascular diseminada, shock séptico, necrosis cutánea, e isquemia o infarto de dedos o extremidades con requerimiento de amputaciones. La púrpura fulminante se ha asociado fundamentalmente con infecciones no estafilococcicas fundamentalmente. La PF estafilocócica suele ser una presentación tardía de la enfermedad y sinónimo de mal pronóstico y alta mortalidad, producida por cepas de este germen generadoras de altos niveles de superantígenos como: toxina-1 del síndrome del shock tóxico (TSST-1), enterotoxina estafilocócica serotipo B (SEB), y/ o enterotoxina estafilocócica serotipo C (SEC). Concomitante a esta "tormenta de citocinas", se produce una depleción rápida y prolongada de proteína C, causando trombosis microvascular generalizada con toxicidad tisular y lesión por un efecto procoagulante general.^{1,2,3}

Casos Clínicos

Caso N° 1

Varon de 67 años con antecedente de colocación de

marcapasos hace dos años secundario a Bloqueo Auriculo Ventricular de tercer grado, **consulta al servicio de emergencias por cuadro de 48 hs. de evolución caracterizado por lesiones purpúricas en manos y pies (Fig. 1)** asociado a registros fiebres de 38° que cedían parcialmente con antitérmicos, refirió en las últimas horas inicio de disnea clase funcional III-IV por lo que se decidió su internación en sala general. La medición de signos vitales no arrojó particularidades

Durante la misma se realizó análisis de sangre, radiografía de tórax, hemocultivos, urocultivo y se inició tratamiento antibiótico empírico con Ampicilina Sulbactam 1,5 g. cada 6hs.

Doce horas posteriores al ingreso, se informó dos hemocultivos positivos para *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SAMR) con tiempo de positividad menor a 13hs. La analítica sanguínea reveló: Glóbulos blancos (GB) de 20.000 cel/ml, Creatinina de 2,5 ml con un Clearance de creatinina de 30 ml/min. La rx de tórax no arrojó resultados positivos. Por dicho cuadro se decidió cambiar tratamiento a Daptomicina a dosis de 10mg/kg asociado a Cefepime ajustado a función renal. También se solicitó ecocardiograma transesofágico donde se observó vegetación sésil de 1.1cm en válvula tricúspideas asociado a insuficiencia de la misma válvula.



Figura 1. Púrpura en miembros superiores e inferiores.



Figura 2. Puúpura con necrosis en Miembro superior.

Cuarenta y ocho posteriores al ingreso, el paciente presentó progresión de disnea a grado IV asociada a deterioro del sensorio con una escala de coma de Glasgow (ECG) de 8/15 por lo que se decidió su ingreso a Unidad de Cuidados intensivos (UCI) con posterior intubación orotraqueal y vinculación a ARM con altos requerimientos de FIO₂; por lo cual se solicitó TAC de tórax que en su informe arroja: “ Múltiples nódulos cavitados bilaterales de distribución periférica asociados a área de vidrio esmerilado con consolidación con broncograma aéreo compatibles con embolismos sépticos”. Con dicho hallazgo de agrega al tratamiento Linezolid 600mg cada 12hs EV. dada la inacción de Daptomicina a nivel alveolar. 24hs después de ingreso a UTI complica con inestabilidad hemodinámica tras lo cual inicia vasopresores a dosis de 1,5 gammas; solicitándose además evaluación por cirugía vascular; quien decidió conducta expectante dado el severo deterioro clínico del paciente.

Seis horas posteriores a ello, el paciente complico con paro cardiorrespiratorio con posterior fallecimiento.

Caso N° 2

Paciente varón de 80 años con antecedentes de diabetes mellitus en tratamiento con Insulina, consultó por cuadro de 48hs de evolución caracterizado por registros febriles de 38° que cedían parcialmente con antitérmicos asociado a desorientación temporo-espacial. El examen físico era positivo además por una presión arterial sistólica de 80mmhg. Por dicho cuadro se realizó expansión con fluidos con buena respuesta; se solicitaron análisis de sangre, que informó GB de 18,530 cel/ml sin

otra particularidad; se tomaron tres hemocultivos, y se inició tratamiento antibiótico con Vancomicina asociado a Piperacilina Tazobactam

Ocho horas posteriores al ingreso se obtuvieron resultados de Hemocultivos positivos 3 de 3 SAMR, por lo que se solicitó ecocardiograma transesofágico donde se observó vegetación en válvula aórtica de 0,8mm.

El paciente continuó con registros hipotensivos, refractarios a fluidos, **agregando lesiones purpúricas en manos (Fig. 2)**; por lo que se decide su paso a UCI con posterior vinculación a ARM y soporte vasopresores.

Setenta y dos horas posteriores al ingreso el paciente evoluciona a falla multiorgánica con posterior fallecimiento.

Discusion

Recientemente ha estado cobrando nivel de preocupación el *Staphylococcus aureus* -una bacteria ubicua que causa infección en todos los grupos de edad- no solo por la identificación de varios síndromes clínicos “nuevos”; sino también por el aumento de la prevalencia de sus infecciones y el incremento de la resistencia a varios antibióticos; particularmente beta lactámicos; tanto en la comunidad como en el ámbito institucional. El creciente reconocimiento de aislamientos desde la comunidad resistentes a la meticilina, se condice con un aumento de la carga clínica de enfermedad causada por dicha bacteria en dicha escena, reflejando una epidemia de SAMR. Predominan las infecciones de la piel y los tejidos blandos. También se registra un creciente número de informes de enfermedades graves invasivas

como neumonía necrotizante, infecciones esqueléticas multifocales, fascitis/necrotizante//y//sepsis.

Las infecciones por *S. aureus* rara vez se complicaban con púrpura fulminante.¹⁻³ De hecho, la púrpura fulminante no complicó ninguna de las 122 bacteriemias por *S. aureus* notificadas en la literatura en la era preantibiótica,⁴ ni tampoco entre 113 casos de bacteriemias estafilocócicas de la comunidad notificadas más recientemente –a finales de los años 90’–.⁵ Mas recientemente, comienza a encontrarse en la literatura, reportes de púrpura fulminante debida a bacteriemia y/o neumonía por *S. aureus*; algunos de ellos en adultos jóvenes sanos.¹⁻⁶

Para la mayoría de los médicos, la purpura fulminante ha sido sinónimo de meningococemia grave,^{7,9,10} seguida por infecciones estreptococcicas⁸ (particularmente *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus beta-hemolíticos*), seguramente secundario a que un alto porcentaje de casos (10% - 20%) de meningococemias agudas, resultan en púrpura fulminante.⁷ **Sin embargo, las infecciones meningocócicas son relativamente raras a nivel de la población, en tanto que las bacteriemia por *S. aureus* ocurren con mucha más frecuencia que aquellas.**

La proteína C es activada en la microcirculación, mediante la unión de la trombina a una glicoproteína de la superficie endotelial, la trombosmodulina,⁸ de esta manera se inactivan los factores de coagulación Va y VIIa, promoviendo la fibrinólisis mediante la inhibición del inhibidor del activador del plasminógeno y la reducción del TAF (inhibidor de la fibrinólisis activable de trombina). Durante una respuesta inflamatoria aguda como en la sepsis, se desarrolla una deficiencia adquirida de anticoagulantes endógenos, incluyendo proteína C, proteína S y antitrombina. La proteína C disminuye de manera desigual durante este proceso, lo que puede explicarse en parte por una reducción en la expresión de trombosmodulina y el receptor de la proteína C de las células endoteliales. **En el shock séptico se produce una depleción rápida y prolongada de proteína C, presumiblemente debido a un mayor consumo, degradación o disminución de la síntesis hepática, lo que causa trombosis microvascular generalizada con toxicidad tisular y lesión por un efecto procoagulante general por producción de citocinas proinflamatorias.** Existe una fuerte correlación entre la gravedad de la deficiencia de proteína C y la extensión de las lesiones trombóticas de la piel y los resultados clínicos adversos.⁸

Las cepas de *S. aureus* que provocan PF tienen en común la producción de superantígenos, como TSST-1, SEB o SEC. *Staphylococcus aureus* causa enfermedad sistémica por invasión y elaboración de exotoxinas. Entre las exotoxinas producidas por *S. aureus* se encuentra una familia de ellas denominada “superantígenos”, los superantígenos ocasionan una inusual activación no específica de antígenos de las células T.¹ Los mismos incluyen la toxina 1 del síndrome de shock tóxico (TSST-1) y los serotipos A-R de enterotoxina estafilocócica, desencadenando una liberación masiva de citocinas tanto por parte de los macrófagos (IL-1 β y TNF- α) como de las células T (IL-2, IFN- γ y TNF- β), que se manifiesta como síndrome de shock tóxico.³ No todos los superantígenos se asocian por igual con el síndrome de shock tóxico. TSST-1 y las enterotoxinas estafilocócicas de serotipos B (SEB) y C (SEC) representan la mayoría de los casos, probablemente porque estas toxinas se producen en altas concentraciones en relación con otros superantígenos.⁵⁻⁹

En Argentina se está observando una disminución de infecciones por SAMR, virando a una predominancia de infecciones por SAMS (*Staphylococcus aureus* sensible a meticilina), siendo las bacteriemias el 34% de las mismas. Reportes locales describen una leve tendencia de SAMS a imperar.¹¹ No se poseen datos de incidencia de infecciones estafilocócicas presentándose como púrpura. Que la bacteriemia por SAMR no sea de declaración obligatoria, tal vez sea la explicación de aquello. A pesar de ello, se estima que anualmente ocurren en los EE. UU. unos 35 millones de egresos hospitalarios relacionados con bacteriemias por *S. aureus*.⁶ A la luz de los pocos reportes de casos de PF estafilocócica, se podría afirmar de que existe una escasa asociación entre este organismo y la temible complicación cutáneo sistémica. Un estudio de todas las altas hospitalarias de la ciudad metropolitana de Nueva York, en un año informó de 4.400 casos de bacteriemia por *S. aureus* entre 1.351.312 altas no obstétricas.^{12,13} Extrapolando estas cifras a los 35 millones de altas hospitalarias estimadas anualmente en los Estados Unidos por el CDC, se puede predecir que hay un total de 100.000 casos de bacteriemia por *S. aureus*.^{12,13} Por tanto, la frecuencia podría llegar a ser 200 veces mayor que la de la meningococemia, aunque, nuevamente, sin datos con respecto a presentación de//PF.

En relación con el tratamiento no difiere del indi-

cado para bacteriemia a SAMR; en el último tiempo se observa una evidencia creciente de utilizar tratamientos alternativos a la vancomicina, y en casos graves asociada a b lactámicos; el uso de antibióticos con efecto “antitoxina” como Clindamicina o Linezolid podría tener un efecto beneficioso en casos con producción de éstas. Algunos autores recomiendan utilizar gammaglobulina en infecciones con afección de tejidos blandos y síndrome de shock tóxico. En ambos casos los pacientes utilizaron terapéutica con vancomicina combinada con Beta Lactámicos; planteándose la posibilidad de otros tratamientos.¹⁴

Bibliografía

1. Gary R. Kravitz, David J. Dries, Marnie L. Peterson, Patrick M. Schlievert. Purpura Fulminans Due to Staphylococcus aureus.- Clinical Infectious Diseases, Volume 40, Issue 7, 1 April, Pages 941–947, 2005. <https://doi.org/10.1086/428573>.
2. Robboy SJ, Mihm MC, Colman RW, Minna JD. The skin in disseminated intravascular coagulation: prospective analysis of thirty-six cases. Br J Dermatol; 88:221–9. 1973.
3. Clinicopathologic conference: a thirty-eight year old woman with overwhelming sepsis. Am J Med; 53:233–41. 1972.
4. Skinner D, Keefer CS. Significance of bacteremia caused by Staphylococcus aureus. Arch Intern Med; 68:851–75. 1941.
5. Willcox PA, Rayner BL, Whitelaw DA. Community-acquired Staphylococcus aureus bacteraemia in patients who do not abuse intravenous drugs. QJM; 91:41–7. 1998.
6. Anirudh Kumar, Nishant P Shah, Venu Menon, and Steven E Nissen. Eur Heart J Case Rep. Jun; 3(2): ytz077. 2019. Published online 2019 May 24. doi: 10.1093/ehjcr/ytz077.
7. Harrison OB, Robertson BD, Faust SN, et al. Analysis of pathogen-host cell interactions in purpura fulminans: expression of capsule, type IV pili, and PorA by Neisseria meningitidis in vivo. Infect Immun; 70:5193–201. 2002.
8. Esmon CT. The protein C pathway. Chest;124:26S–32S. 2003.
9. Dwilow R, Fanella S. Invasive meningococcal disease in the 21st century-an update for the clinicians. Curr Neurol Neurosci Rep;15:2–. 2015.
10. Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. Vaccine;30:B26–B36. 2012.
11. www.antimicrobianos.com. Vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos. Red WHONET Argentina. 2013-2021 parcial. Consultada el 9/9/24
12. Centers for Disease Control and Prevention. Summary of notifiable diseases, United States, 1998. MMWR Morb Mortal Wkly Rep; 47:ii–92. 1999
13. Wenzel RP, Edmond MB. The impact of hospital-acquired bloodstream infections. Emerg Infect Dis; 7:174–7. 2001
14. Rose W, Fantl M, Geriak M, Nizet V, Sakoulas G. Current Paradigms of Combination Therapy in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Bacteremia: Does it Work, Which Combination, and For Which Patients? Clin Infect Dis. Dec 16;73(12):2353-2360. 2021 doi: 10.1093/cid/ciab452. PMID: 33993226; PMCID: PMC8826002.

Conclusión

Si bien Purpura Fulminante se ha asociado rara vez rara con infección por *S. aureus*, Estas presentaciones –igual que otras similares en la literatura– abona en la dirección de una enfermedad emergente, tal vez asociada con la producción de superantígenos y al déficit de proteína C. **Los casos deberían colaborar para que los médicos adviertan esta posibilidad. El reconocimiento rápido es crucial en el pronóstico y debería guiar un enfoque multidisciplinario.**

Conflictos de interés: Ninguno para declarar.