

Artículo original

Púrpura fulminante causada por *Staphylococcus aureus*: Presentación de un caso y revisión de la literatura[§]

Fernando Pavel González Ibarra,¹ Carlos Hernández Iturbe,² Arnoldo Millán Montoya,³ Luis Armando Ochoa Herrera,⁴ José de Jesús Ibarra Meza,⁵ Alberto Nieto Villaseñor⁶

¹ Médico residente de Medicina Interna de 1er año.

² Especialista del Enfermo en Estado Crítico. Jefe del Servicio de Cuidados Intensivos.

³ Especialista en Medicina Interna, Jefe de Enseñanza.

⁴ Especialista en Dermatología. Jefe del Servicio de Medicina Interna.

⁵ Especialista en Hematología. Coordinador de Hemo-Vigilancia.

⁶ Especialista en Patología. Jefe del Servicio de Patología.

Hospital General de Mazatlán «Martíniano Carvajal», Servicios de Salud de Sinaloa.

Resumen

Antecedentes: La púrpura fulminante es una enfermedad aguda que se ha asociado más comúnmente con infección sistémica por meningococo o enfermedad invasiva por estreptococo. Se caracteriza por coagulación intravascular diseminada (CID) y lesiones purpúricas en la piel. En este artículo reportamos un caso de púrpura fulminante asociada con *Staphylococcus aureus*. **Métodos:** El caso fue identificado en el Hospital General de Mazatlán, Sinaloa, México, en el año 2007. La infección por *Staphylococcus* fue diagnosticada con base en el resultado de estudio de cultivo. Se determinó la susceptibilidad a meticilina. La habilidad del organismo aislado de producir superantígenos no se pudo determinar. **Resultados:** La cepa aislada de *Staphylococcus aureus* en el presente caso fue aislada de secreción de flictena íntegra. No se logró aislar a partir de cultivos de sangre. La cepa aislada fue meticilino-resistente. Se utilizaron drogas inmunomoduladoras como interferón alfa-2^a y talidomida, antibióticos y medidas de soporte. El paciente sobrevivió con sus extremidades íntegras. **Conclusiones:** La púrpura fulminante por *Staphylococcus aureus* es una enfermedad nueva, emergente, comúnmente asociada con la producción de superantígenos. Es una afección muy agresiva y mortal que amerita atención especial, como una enfermedad que está siendo reconocida.

Palabras clave: Púrpura fulminante, *Staphylococcus aureus*.

Summary

Background: Purpura fulminans is an acute illness commonly associated with meningococcemia or invasive streptococcal disease. It is characterized by disseminated intravascular coagulation and purpuric skin lesions. In this article we report a case of purpura fulminans associated with *Staphylococcus aureus*. **Methods:** The case was identified in the General Hospital of Mazatlán, Sinaloa, México during 2007. *Staphylococcus aureus* infection was diagnosed on the basis of culture result. Susceptibility to methicillin was determined. The ability of the isolated organism to produce superantigens was not possible to determine. **Results:** The isolated strain of *Staphylococcus aureus* in the present case was isolated from secretion of a non damaged flictena; the organism was not obtained from blood cultures. The isolated strain was methicillin resistant. We used immunomodulator drugs as alfa-2a interferon and thalidomide, antibiotics and support measures. The patient survived with complete extremities. **Conclusions:** Purpura fulminans due to *Staphylococcus aureus* is a newly and emerging disease commonly associated with superantigen production. It is a very aggressive and even fatal illness that deserves special attention.

Key words: *Purpura fulminans*, *Staphylococcus aureus*.

Introducción

Hasta el momento han sido pocos los casos reportados de púrpura fulminante asociada a *Staphylococcus aureus*. La serie más grande publicada ha sido de 5 casos.¹ Hasta hace poco, púrpura fulminante era sinónimo de meningococcemia severa para la mayor parte de los médicos. Esto es debido a que un alto porcentaje de los pacientes con meningococcemia severa desarrollan púrpura fulminante.

[§] Traducción del artículo "Purpura fulminans due to *Staphylococcus aureus*: an emerging disease" publicado en inglés en la revista Crit Care & Shock 2009;12:61-66.

coccemia aguda, desarrollan púrpura fulminante. Se ha reportado hasta cerca de un 20%.²

A pesar de esto, las infecciones por meningococo son relativamente raras. Según un reporte, en el año de 1998 en Estados Unidos, solamente se reportaron 2,501 casos de bacteremia y/o meningitis por meningococo, y del total de casos de púrpura fulminante, sólo 500 casos fueron atribuidos a meningococcemia en ese año.³

Por otro lado, la bacteremia por *Staphylococcus aureus* ocurre mucho más frecuentemente que la meningococcemia. Dado el hecho de que esta enfermedad no es clasificada por los centros para el control y prevención de enfermedades, el dato preciso en la incidencia no está disponible.

Se estima que la frecuencia de bacteremia por *Staphylococcus aureus* pueda ser, en Estados Unidos, de un total de 100,000 casos anualmente. Por lo tanto, la frecuencia de bacteremia por *Staphylococcus aureus* pudiera ser hasta 200 veces mayor aun que la meningococcemia, lo cual colocaría a la bacteremia por *Staphylococcus aureus* como un verdadero problema.⁴

Previamente, las infecciones por *Staphylococcus aureus*, se habían raramente complicado con púrpura fulminante.⁵⁻⁷ Incluso hasta recientemente, según un reporte publicado en 1998 en una serie de 113 bacteremias adquiridas en la comunidad por *Staphylococcus aureus*, la púrpura fulminante no complicó ningún caso.⁸

La fisiopatología de esta entidad es explicada principalmente debido a que *Staphylococcus aureus* causa enfermedad por invasión y elaboración de exotoxinas. Las exotoxinas que elabora *Staphylococcus aureus* se encuentran en una familia de exotoxinas que se conocen como «superantígenos». El nombre es debido a su inusual activación no específica de antígeno de las células T.⁹

Los superantígenos conocidos incluyen la toxina-1 del síndrome de choque tóxico (TSST-1) y los serotipos de enterotoxinas estafilocócicas tipos A al R. Los superantígenos se unen a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II,¹⁰ esto despierta una liberación masiva de citoquinas tanto por los macrófagos y por las células T, manifestándose como un síndrome de choque tóxico.¹¹

El TSST-1 y las enterotoxinas estafilocócicas B y C cuentan por la mayor parte de los casos asociadas con el síndrome de choque tóxico, probablemente porque estas toxinas son elaboradas en mayores proporciones en comparación con otras exotoxinas.¹²

La mayor parte de los casos descritos de púrpura fulminante por *Staphylococcus aureus* tiene un desenlace fatal o incapacitante, con secuelas graves.¹

Existen reportes acerca de la utilización de inmunomoduladores como la talidomida que se han utilizado en varias entidades, como en vasculitis de distintas etiologías, tal y como el síndrome de Behcet,¹³ también en el sarcoma de

Kaposi,¹⁴ y en otras enfermedades como el mieloma múltiple y en síndromes mielodisplásicos.^{15,16}

Los interferones son inmunomoduladores con muchas propiedades y muchos usos terapéuticos. Han sido utilizados también en algunas vasculitis e incluso en combinación con talidomida.¹⁷

Nosotros describimos un caso de púrpura fulminante por *Staphylococcus aureus* en donde se utilizaron inmunomoduladores con buenos resultados. El paciente sobrevivió con sus extremidades íntegras. El caso ocurrió en el Hospital General de Mazatlán «Martiniano Carvajal», Servicios de Salud de Sinaloa.

Este caso como series anteriormente descritas puede indicar que la púrpura fulminante dada por *Staphylococcus aureus* puede ser una enfermedad emergente.

Paciente, material y métodos. El paciente que es descrito, fue en el Hospital General de Mazatlán «Martiniano Carvajal» en el año 2007. Cultivos bacteriológicos y susceptibilidad a meticilina fueron llevados a cabo a su ingreso en el hospital. Se realizaron hemocultivos y cultivos de secreción de flictena íntegra.

No se llevó a cabo determinación de producción de exotoxinas por no contar con la disponibilidad material.

Resultados

Se trata de paciente masculino de 51 años de edad, de ocupación llanero. Refiere como antecedentes de importancia tabaquismo y alcoholismo intenso de treinta años de evolución.

Su padecimiento actual lo inició ocho días antes de su ingreso al hospital, al estar en estado de embriaguez (una semana en estado de embriaguez), refiere caída de su propia altura y lesión en ambas rodillas después de caer. Después de eso refiere que permanece con un hematoma en pierna izquierda y dolor en muslo derecho a la movilidad.

Cuatro días después se agrega edema en muslo y en pie derecho.

En el transcurso de los días, menciona que la coloración del pie derecho comienza a cambiar. Refiere que se torna de un color azul-violáceo, el edema en la extremidad y comienzan a aparecer flictenas en zonas circundantes.

El día de su ingreso el dolor en muslo derecho aumenta y se agrega paresia y parestesias en el pie derecho. Llega al Servicio de Urgencias con tensión arterial de 60/40 mmHg, una frecuencia cardiaca de 140 latidos por minuto, 28 respiraciones por minuto y 36.4 °C de temperatura. Presentaba máculas rojo-azuladas en todo el cuerpo, no confluentes, localizadas principalmente en tronco y en brazos, extremidades con ligera acroclanosis en las cuatro extremidades. Extremidad inferior derecha con edema importante en todo el pie (signo de Godett +++), coloración azul-violácea de



Figura 1. Púrpura fulminante en pie.



Figura 2. Púrpura fulminante en piernas.

Biopsia de piel

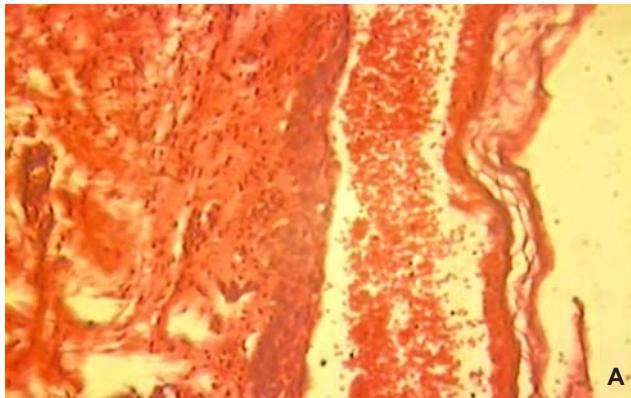


Figura 3A. Se observa una bula llena con eritrocitos. La epidermis presenta necrosis. En la dermis hay presencia de edema. **3B.** En esta imagen se observan vasos sanguíneos de menos calibre con su luz disminuida con necrosis fibrínoide de su pared.

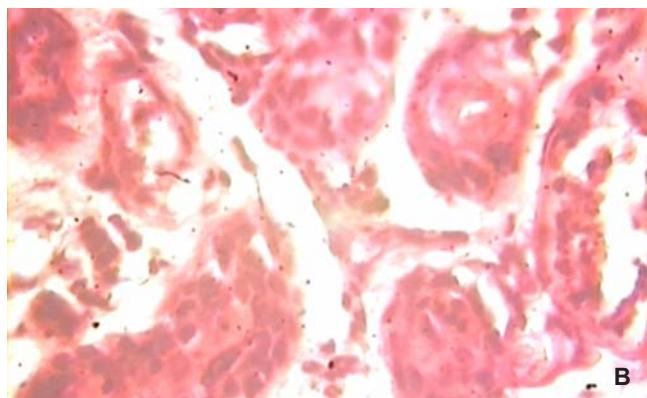


Figura 4. Púrpura fulminante en remisión.



Figura 5. Púrpura fulminante en remisión.

todo el pie y dos flictenas a nivel de maléolo interno. Presentaba dolor a la palpación a nivel de muslo derecho. Sus estudios de laboratorio revelaban leucocitos de 10,000 mm³, neutrófilos 83%, presencia de formas inmaduras (bandas), eosinófilos en 0.4%, hemoglobina de 16 g/dL, plaquetas de 61,000 mm³, glucosa de 165 mg/dL, urea 71 mg/dL y creatinina de 3.6 mg/dL, tiempos de coagulación con TP de 13" y TTP de 45", AST en 291 mg/dL, ALT en 273 mg/dL, fosfatasa alcalina en 291 mg/dL, bilirrubinas totales en 3.4 mg/dL, bilirrubina directa de 2.2 mg/dL y una gasometría arterial que mostraba acidosis metabólica compensada.

Los hallazgos a la radiografía de tórax eran normales.

Tres días después de su hospitalización, el paciente comienza a presentar lesiones tipo necróticas en ambos pies que se fueron extendiendo de manera rápida hacia piernas, muslos y hasta región sacra y espalda baja. Al mismo tiempo aparecieron ya no flictenas sino bulas en ambas extremidades que se reventaban, dejando salir un líquido seroso color marrón y dejando una piel necrótica debajo de la bula (figuras 1 y 2). El paciente comenzó con períodos cortos de fiebre y alteraciones del estado mental que comenzaron como un delirio hiperactivo, pasando por estado de letargo y hasta estado de estupor.

El hemocultivo no desarrolló. Se aisló de cultivo de secreción de flictena estéril *Staphylococcus aureus* que fue meticilino-resistente.

La biopsia de piel reportó púrpura fulminante (figuras 3A y B).

Se utilizaron medicamentos como ceftriaxona, clindamicina, vancomicina, talidomida e interferón alfa-2^a como inmunomoduladores, al igual que medidas de soporte.

En un lapso de 4-5 días el paciente mejoró drásticamente. Las lesiones en piel comenzaron a llevar a cabo un proceso de remisión (figuras 4 y 5) y los estudios de laboratorio mejoraron hasta llegar casi a valores normales.

Comentarios y conclusiones

Este estudio describe un paciente con púrpura fulminante dada por *Staphylococcus aureus*. Este paciente fue visto en el Hospital General de Mazatlán «Martiniano Carvajal», en el año 2007. Creemos que las características clínicas de la púrpura fulminante y la presentación de vista en este paciente resultaron de una liberación masiva de citoquinas inducida por *Staphylococcus aureus*.

El término de púrpura fulminante fue inicialmente utilizado para describir el inicio rápido de púrpura y necrosis de la piel asociado a infecciones bacterianas en niños solamente.

Hasta la fecha, la infección más comúnmente asociada a púrpura fulminante es la meningococcemia y después de ella, la infección por estreptococo.¹

También se ha asociado el desarrollo de púrpura fulminante con las deficiencias de proteína S ó C¹⁸ y anteriormente se aplicaba a casos de púrpura que se desarrollaba en pacientes con sepsis.¹⁹

La literatura describe cuatro principales características de este síndrome: grandes lesiones purpúricas en piel, fiebre, hipotensión y coagulación intravascular diseminada. El paciente descrito se presentó de manera muy similar.

La fisiopatología detrás de este síndrome es principalmente la producción de superantígenos.^{11,12} En el caso descrito no se llevó a cabo determinación de producción de exotoxinas por no contar con la disponibilidad de material.

Debido a la experiencia y la evidencia que está surgiendo de series anteriormente publicadas, se puede recomendar que a los pacientes que se presenten con púrpura fulminante reciban terapia con antibióticos no solamente para cubrir a *Neisseria meningitidis* y estreptococo, sino también para *Staphylococcus aureus*, especialmente *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente.¹

Es importante mencionar que la utilización de inmunomoduladores como talidomida e interferón está descrito en otras entidades como en vasculitis de distintas etiologías, tal y como el síndrome de Behcet,¹³ también en el sarcoma de Kaposi,¹⁴ y en otras enfermedades como el mieloma múltiple¹⁵ y en síndromes mielodisplásicos,¹⁶ pero en casos de púrpura fulminante no está descrito aún.²⁰

Nuestro paciente cursó con un desenlace favorable. La terapia inmunomoduladora sirvió para detener el proceso inflamatorio sistémico. Es posible atribuir algún papel benéfico en la evolución del paciente a la terapia inmunomoduladora, incluso esto puede dar pie para tomarse en cuenta en nuevos reportes y ante la evidencia futura, recomendar su uso.

Por último, no se puede saber la prevalencia precisa de la púrpura fulminante dada por *S. aureus* debido a que no es una enfermedad notificable aún. Probablemente este reporte y muchos otros ya antes publicados puedan servir de pauta para reportar y tomar en cuenta a *Staphylococcus aureus* como una causa importante de este síndrome.

Referencias

1. Kravitz G, Dries D, Peterson M, Schlievert P. Purpura fulminans due to *Staphylococcus aureus*. Clinical Infectious Diseases 2005; 40: 941-947.
2. 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 2002; 70: 5193-201.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Summary of notifiable diseases, United States, 1998. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999;
4. Wenzel RP, Edmond MB. The impact of hospital-acquired bloodstream infections. Emerg Infect Dis 2001; 7: 174-7.
5. Robboy SJ, Mihm MC, Colman RW, Minna JD. The skin in disseminated intravascular coagulation: prospective analysis of thirty-six cases. Br J Dermatol 1973; 88: 221-9.

6. Rintala E, Kauppila M, Seppala OP et al. Protein C substitution in sepsis-associated purpura fulminans. Crit Care Med 2000; 28: 2373-8.
7. Murray HW, Tuazon CU, Sheagren JN. Staphylococcal septicemia and disseminated intravascular coagulation: *Staphylococcus aureus* endocarditis mimicking meningococcemia. Arch Intern Med 1977; 137: 844-7.
8. Willcox PA, Rayner BL, Whitelaw DA. Community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients who do not abuse intravenous drugs. QJM 1998; 91: 41-7.
9. McCormick JK, Yarwood JM, Schlievert PM. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. Annu Rev Microbiol 2001; 55: 77-104.
10. Marrack P, Kappler J. The staphylococcal enterotoxins and their relatives. Science 1990; 248: 705-11.
11. Kotzin BL, Leung DY, Kappler J, Marrack P. Superantigens and their potential role in human disease. Adv Immunol 1993; 54: 99-166.
12. Schlievert PM, Tripp TJ, Peterson ML. Reemergence of staphylococcal toxic shock syndrome in Minneapolis-St. Paul, Minnesota, during the 2000-2003 surveillance period. J Clin Microbiol 2004; 42: 2875-6.
13. Hamza MH. Treatment of Behcet's disease with thalidomide. Clin Rheumatol 1986; 5: 365-71.
14. Cattelan AM, Trevenzoli M, Aversa SM. Recent advances in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. Am J Clin Dermatol 2002; 3: 451-62.
15. Pandit S, Vesole DH. Relapsed multiple myeloma. Curr Treat Options Oncol 2001; 2: 261-9.
16. Zorat F, Pozzato G. Thalidomide in myelodysplastic syndromes. Biomed Pharmacother 2002; 56: 20-30.
17. Krown SE. Management of Kaposi sarcoma: the role of interferon and thalidomide. Curr Opin Oncol 2001; 13: 374-81.
18. Levin M, Eley BS, 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.
19. Gampar G, Oschätz E, Herkner H et al. Sepsis-associated purpura fulminans in adults. Wien Klin Woehenschr 2001; 113: 107-12.
20. Nolan J, Sinclair R. Review of management of purpura fulminans and two case reports. Br J Anaesth 2001; 86: 581-6.

Rafael Lucio

Su trayectoria en la Escuela de Medicina

Coordinadores: Xóchitl Martínez Barbosa y Jorge Zacarías Prieto, 2006, 240 páginas, 16.5 x 23 cm, rústica

Edición: Facultad de Medicina, UNAM

Departamento de Historia y Filosofía de la Medicina. Tel: 5623-3113

Un rescate e interpretación histórica de los expedientes del doctor Lucio custodiados en el Archivo Histórico de la Facultad de Medicina de la UNAM. Una biografía documentada de su desempeño como alumno, como profesor y como funcionario de la Escuela Nacional de Medicina (1850-1885).

El doctor Lucio, veracruzano, es uno de los más destacados personajes de la medicina mexicana en el siglo XIX. Iniciador de la dermatología en México e introductor en nuestro país de los avances quirúrgicos europeos de mediados del siglo. Fue alumno destacado del Establecimiento de Ciencias Médicas, miembro fundador de la Academia de Medicina y director de la Escuela de Medicina en dos ocasiones.

La documentación que contiene este libro es un rico filón para adentrarse en una de las épocas más brillantes de la profesión, cuando se reunieron dos actividades: la de médico y la de cirujano y cuando se creó un nuevo paradigma de la enfermedad: el anatomopatológico.

