

Púrpura fulminante meningocócica: presentación de un caso.

KARINA SOCARRAS MURGAS¹, SORISNEY MIRABAL¹, JOSÉ PAREJO², ZULAY RIVERA³,
INGRID RIVERA³

Resumen:

La púrpura fulminante (PF) es una emergencia médica caracterizada por necrosis cutánea y coagulación intravascular diseminada (CID), que puede progresar rápidamente a falla multiorgánica por la oclusión trombótica de vasos. Aunque existen diversas causas de PF, el meningococo es el principal agente causante. Se presenta el caso de una mujer de 57 años de edad con clínica abrupta de fiebre, deterioro general rápido y progresivo, y lesiones purpúricas generalizadas, en las que se aisló en medio de cultivo agar sangre *Neisseria meningitidis* en sangre y líquido cefalorraquídeo. La evolución tórpida a pesar de antibioticoterapia, hemoderivados y terapia intensiva, demuestra una vez más la alta mortalidad de esta entidad a pesar de un tratamiento precoz.

Palabras clave: púrpura fulminante, meningococo.

Meningococcal fulminant purpura: A case report

Summary:

Fulminant purpura (PF) is a medical emergency characterized by cutaneous necrosis and disseminated intravascular coagulation (DIC), which may progress rapidly to a multiorgan failure by thrombotic vessel occlusion. Although there are several causes of PF, meningococcus is the main causative agent. We report the case of a 57 years-old woman with abrupt clinical signs of fever, rapid and progressive general deterioration, and generalized purpuric lesions, in which *Neisseria meningitidis* was isolated in blood agar culture medium from blood and cerebrospinal fluid samples. The torpid evolution despite antibiotic therapy, blood products and intensive therapy, corroborates the high mortality of this entity even with an early treatment.

Key words: Fulminant purpura, meningococcus

1. Residente del Servicio de Medicina Interna. Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani".
2. Médico internista. Jefe del Servicio de Medicina Interna. Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani".
3. Dermatólogo. Adjunto del Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas de Caracas.

Autor para Correspondencia:
Ingrid Rivera
correo electrónico:
draingridderma@gmail.com

Introducción

La púrpura fulminante meningocócica es un síndrome caracterizado por lesiones cutáneas purpúricas generalizadas, coagulación intravascular diseminada (CID) y disfunción multiorgánica^{1,2}.

La enfermedad meningocócica es un problema clínico y de salud pública, que presenta altas tasas de morbilidad y mortalidad². En Venezuela se han presentado periódicamente, desde hace varias décadas, brotes epidémicos de meningitis meningocócica (serogrupos B y C). En 2008 se presentaron 45 casos del grupo B y 35 del C³.

Para 2009-2012, se destaca una alta tasa de ataque primario en niños menores de 15 años de edad, con una tasa de mortalidad desproporcionadamente alta y una alta frecuencia de progresión a púrpura fulminante y disfunción multiorgánica⁴.

La *Neisseria meningitidis* es un patógeno humano estricto, responsable de 3 síndromes clínicos: la meningococemia crónica, la forma indolente de la enfermedad y 2 infecciones que amenazan la vida: la meningitis cerebroespinal y la púrpura fulminante⁵. La patogénesis de la infección meningocócica se basa en la capacidad de la bacteria para sobrevivir y crecer en el torrente sanguíneo, y para interactuar y adherirse a las células endoteliales, en las que forma colonias. Esta interacción es la que desencadena los daños vasculares que caracterizan la PF^{6,7}.

Reporte del caso

Se trata de una paciente femenina, de 58 años de edad, residente en Caracas, y dedicada a oficios del hogar. Tiene antecedentes de hipertensión arterial y acudió a consulta en octubre 2015, por presentar disfagia, astenia y artralgias generalizadas, de un día de evolución, asociándose al día siguiente con fiebre, somnolencia y aparición de lesiones en piel. Al examen físico se evidenció malas condiciones, hipotensa, taquicárdica, taquipnéica, somnolienta, con petequias y equimosis en los miembros superiores e inferiores (Figuras 1 y 2), exantema purpúrico difuso en el abdomen, miembros superiores e inferiores, simétricos (Figuras 3 y 4). Además, rigidez de la nuca con signos meníngeos positivos.

En los exámenes de laboratorio presentó leucocitosis con trombocitopenia, tiempos prolongados de coagulación sanguínea, e hipofibrinogenemia. El hemocultivo y el cultivo de líquido cefalorraquídeo reportó diplococos Gram negativos *Neisseria meningitidis* grupo B, sensible a ciprofloxacina, cloranfenicol y cefotaxime.



Figura 1 y 2: Petequias y equimosis con bordes eritematosos, de distribución simétrica en miembros superiores e inferiores.



Figuras 3 y 4: Petequias y equimosis con bordes eritematosos, en el abdomen.

Se realizó una biopsia de piel, observándose en cortes histológicos, coloreados con Hematoxilina-eosina infiltrado linfohistiocitario de distribución perivascular superficial sin presencia de trombos de fibrina (Figura 5).

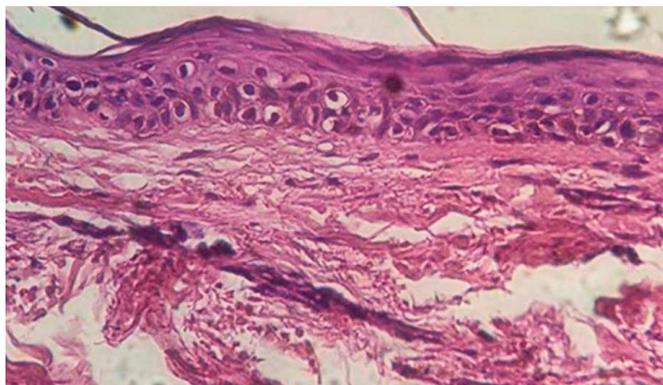


Figura 5. Biopsia de piel 40X. Infiltrado inflamatorio linfohistiocitario de distribución perivascular superficial. Sin evidencia extravasación de eritrocitos. Técnica de coloración de hematoxilina - eosina.

A la paciente se le diagnosticó púrpura fulminante meningocócica y se trasladó a terapia intensiva, a un ambiente de aislamiento, recibiendo antibioticoterapia con ceftriaxona, hemoderivados y otras medidas de soporte, con una evolución tórpida. Pese a las medidas y cuidados, la paciente falleció a los 7 días del ingreso. Los familiares cercanos y el personal sanitario recibieron medidas de profilaxis con una dosis única de ciprofloxacina 500 mg oral.

Discusión

La púrpura fulminante es una grave emergencia médica caracterizada por necrosis cutánea y CID, que puede progresar rápidamente a falla multiorgánica por la oclusión trombótica de vasos¹. La principal causa son las sepsis severas y es una característica cardinal de la septicemia por *Neisseria meningitidis*, que se complica con PF entre 5% y 25% de los casos, con una incidencia mayor en niños y adolescentes. Es muy rara en adultos, como el caso presentado⁸. Es causada menos comúnmente por: *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos del grupo A y B, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* (en pacientes asplénicos) y por otros agentes infecciosos como *Plasmodium falciparum* y leptospirosis⁹.

Por otra parte, la PF post-infecciosa ocurre como un fenómeno autoinmune de deficiencia de proteína S o C (PS – PC) y después de infecciones virales (como la varicela) o sin un factor precipitante identificable. Rara vez, la PF puede ser la manifestación de defectos hereditarios graves de PS o PC. Una combinación de sepsis más un defecto hereditario parcial PS-PC es suficiente para iniciar PF¹. Hay otras causas pocas frecuentes como: el síndrome antifosfolípido, la colitis ulcerosa, el lupus eritematoso sistémico, o luego de la administración de fármacos¹⁰.

En el caso de sepsis, la PF es la consecuencia de una respuesta inflamatoria aguda en la que hay activación sistémica de las vías de coagulación, el complemento que junto con la disfunción endotelial causa CID, lo que conduce al consumo de factores de coagulación y plaquetas que facilitan el sangrado. La pérdida de proteínas anticoagulantes y antiinflamatorias, en particular la PC y su proteína cofactora esencial S (PS), puede también promover la formación de trombos, inhibir la fibrinólisis y provocar una mayor activación de las vías inflamatorias. En la CID que complica la sepsis, existe también un defecto local en la activación de PC en el endotelio en vasos pequeños, que conduce a una mayor pérdida de actividad anticoagulante local y antiinflamatoria de PC. Esto inicia la trombosis microvascular en la dermis y en otros tejidos, especialmente en pulmones, riñones, sistema nervioso central y glándulas suprarrenales¹.

Los pacientes con meningococemia fulminante suelen tener niveles extremadamente altos de endotoxinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, la IL-1, el interferón gamma (IFN-g) y la IL-8, así como de mediadores antiinflamatorios: antagonista del receptor de IL-1 (IL-1Ra), receptores solubles de IL-1, receptores solubles de TNF-a, e IL-10¹¹.

Clínicamente, la PF se inicia como máculas eritematosas bien delimitadas que progresan rápidamente en áreas irregulares de necrosis central hemorrágica azul-negra, las cuales están típicamente rodeadas por un delgado borde de eritema que se desvanece en la piel adyacente no afectada. La hemorragia en la dermis necrótica provoca dolor, lesiones oscuras y elevadas, con vesículas o ampollas. Esta progresión se correlaciona con la histología de oclusión de pequeños vasos dérmicos con microtrombos lo que causa dilatación capilar y congestión con glóbulos rojos en la PF temprana. En las lesiones posteriores, existe una lesión isquémica endotelial irreversible con extravasación de células sanguíneas en la dermis y necrosis gangrenosa, a veces con infección secundaria¹.

Las lesiones de PF por sepsis, aparecen distalmente en las extremidades progresando proximalmente o como una erupción generalizada, a diferencia de la PF postinfecciosa, en las que las lesiones suelen aparecer en la parte inferior del cuerpo. Los fenómenos como trombosis venosa de grandes vasos y trombosis microvasculares sistémicas y fallas multiorgánicas son más frecuentes en la PF por sepsis. En el caso presentado la aparición de las lesiones de la piel fue generalizada con una pronta falla multiorgánica^{1,12}.

Los diagnósticos diferenciales de las lesiones tempranas de PF son traumatismos u otras erupciones purpúricas (púrpura trombocitopénica autoinmune, púrpura trombocitopénica trombótica, púrpura de Henoch-Schönlein), que raramente conducen a necrosis. En los hallazgos de laboratorio se encuentran tiempos prolongados de coagulación sanguínea, trombocitopenia e hipofibrinogenemia. La medición de los niveles de PC y PS debe realizarse al inicio. La sepsis severa suele ser evidente a través de hallazgos clínicos, reactantes de fase aguda y aislamiento de un organismo causal¹.

Específicamente el meningococo es un diplococo Gram negativo, extra o intracelular en leucocitos mononucleares periféricos. El crecimiento es óptimo entre 35-37 °C en agar sangre o chocolate¹³. La muestra para aislarlo es frecuentemente sangre o líquido cefalorraquídeo, sin embargo las lesiones cutáneas presentan una colonización extensa, por lo que se destaca su valor².

La PF es una emergencia debido a que avanza rápida y progresivamente por lo que se requieren medidas generales, antimicrobianos de amplio espectro, y para la CID, plasma fresco congelado (PFC) con el fin de reemplazar proteínas plasmáticas que se consumen especialmente, PC y PS. Puede ser necesario concentrados plaquetarios o crioprecipitado para tratar la trombocitopenia e hipofibrinogenemia, particularmente si hay sangrado severo^{1,9}. En el caso presentado se aisló el meningococo confirmando el diagnóstico, sin embargo no se contó con la posibilidad de realizar PC y PS, aunque por presentar tiempos prolongados de coagulación sanguínea, trombocitopenia e hipofibrinogenemia se administró plasma fresco congelado.

La terapia de reemplazo con el uso de concentrado de PC activada (APC) recombinante, beneficia a adultos con sepsis grave aunque aumenta el riesgo de sangrado. En niños no mejoró la insuficiencia orgánica o la mortalidad, pero se asoció con un aumento de la hemorragia intracraneal. Un agente alternativo es un concentrado de PC humano que se convierte en APC *in vivo*, aunque existen pocos estudios, los resultados parecen ser prometedores para el uso en PF por sepsis grave. Actualmente, no hay concentrado de PS disponible comercialmente¹.

La anticoagulación debe utilizarse con precaución debido al aumento del riesgo de hemorragia, pero cuando se acompaña de trombosis venosa de grandes vasos, es necesaria la heparina no fraccionada que se une con la antitrombina III para inhibir la formación de trombos y puede revertir el desarrollo de necrosis cutánea. Los antagonistas de vitamina K deben iniciarse a dosis bajas mientras que el tratamiento de la heparina continúa durante al menos 48 horas después de alcanzar un INR terapéutico, ya que estos agentes causan el agotamiento adicional de PC y de PS^{1,9}.

También se ha usado: inmunoglobulinas intravenosas, reemplazo de antitrombina III (normaliza los niveles y reversa la CID), activador recombinante de plasminógeno tisular (induce fibrinólisis y mejora la perfusión periférica), epoprostenol intravenoso (vasodilatador), plasmaféresis (elimina la endotoxina circulante, ayuda en el control del equilibrio de líquidos), nitroglicerina tópica, dextrano IV y saliva de sanguijuela⁹. En estudios de proteómica sérica de la PF, se encontraron 38 proteínas expresadas diferencialmente, que podrían ser nuevas dianas terapéuticas¹⁴.

Las lesiones se autolimitan cuando se resuelve la sepsis y pueden ser reversibles con tratamiento temprano, ya que en 24 a 48 horas evolucionan a necrosis cutánea y tejidos blandos por lo que amerita debridamiento quirúrgico, fasciotomías o amputación. La mortalidad es de 50%, como es el caso de la paciente, y los

supervivientes pueden mostrar secuelas que requieren un soporte multidisciplinario^{1,12}.

Existen 6 serogrupos de *N. meningitidis* (A, B, C, W, X e Y) que son responsables de la mayoría de las infecciones invasivas. Varios países han implementado programas de vacunación de acuerdo con el serogrupo(s) prevalente y los grupos de riesgo. Las vacunas de polisacáridos incluyen formas bivalentes (A-C), trivalentes (A-C-W) o cuadrivalentes (A-C-Y-W). Recientemente se autorizaron dos vacunas eficaces contra el serogrupo B¹⁵.

Conclusiones.

La púrpura fulminante se produce en el contexto de una sepsis abrumadora comúnmente causada por el meningococo. Las características de este síndrome son numerosas lesiones de púrpura, sepsis y CID, con alta tasa de mortalidad. El diagnóstico precoz y la antibioticoterapia con hemoderivados son los pilares del manejo de esta dramática enfermedad●

Referencias

1. Chalmers E, Cooper P, Forman K, Grimley C, Khair K, Minford A, et al. Purpura fulminans: recognition, diagnosis and management. *Arch Dis Child*. 2011; 96:1066-71.
2. De Souza A, Sztajnbock J, Salgado M, Romano C, Alkmin M, Duarte A, et al. Short report: Severe myalgia of the lower extremities as the first clinical feature of meningococcal purpura fulminans. *Am J Trop Med Hyg*. 2007; 77:723-6.
3. Oletta J, Carvajal A, Godoy O, Peña S. Enfermedad meningocócica. Red de Sociedades Científicas Médicas de Venezuela. *Noticias Epidemiológicas. Enfermedad Meningocócica*. 2009; N° 13.
4. Macuarisma Velásquez P, Laya J, Macuarisma Lezama P. Enfermedad invasiva por Neisseria Meningitidis, alerta epidemiológica. *Arch Venez Pueric Pediatr*. 2013; 76 (4):138-143.
5. Pathan N, Faust S, Levin M. Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicaemia. *Arch Dis Child*. 2003; 88:601-7.
6. Join-Lambert O, Lecuyer H, Miller F, Lelievre L, Jamet A, Furio L, et al. Meningococcal interaction to microvasculature triggers the tissular lesions of purpura fulminans. *J Infect Dis*. 2013; 208:1590-7.
7. Coureuil M, Join-Lambert O, Lécuyer H, Bourdoulous S, Marullo S, Nassif X. Pathogenesis of meningococemia. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2013; 3 (6):a012393.
8. Bollero D, Stella M, Gangemi E, Spaziante L, Nuzzo J, Sigauco G, et al. Purpura fulminans in meningococcal septicaemia in an adult: A case report. *Ann Burns Fire Disasters*. 2010; 23:43-7.
9. Talwar A, Kumar S, Gopal M, Nandinia S. Spectrum of purpura fulminans: report of three classical prototypes and review of management strategies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012; 78:228.
10. Okamura I, Nakamura Y, Katsurada Y, Sato K, Ikeda T, Kimura F. Successful Corticosteroid Treatment for Purpura Fulminans Associated with Quinolone. *Intern Med*. 2016; 55:3047-51.
11. Van Deuren M, Brandtzaeg P, Van der Meer J. Update on Meningococcal Disease with Emphasis on Pathogenesis and Clinical Management. *Clin Microbiol Rev*. 2000; 13:144-166.
12. Lyon P, Nambi R, Faruqi F. Atypical presentation of purpura fulminans following sepsis in an adult. *BMJ Case Reports* 2011; 2011:1-4.
13. Vázquez J, Taha M, Findlow J, Gupta S, Borrow R. Global Meningococcal Initiative: guidelines for diagnosis and confirmation of invasive meningococcal

- disease. *Epidemiol Infect.* 2016; 144:3052-3057.
14. He T, Hu J, Han J, Zhang D, Jiang X, Chen B, et al. Identification of differentially expressed serum proteins in infectious purpura fulminans. *Dis markers.* 2014; 2014:698383.
 15. Crum-Cianflone N, Sullivan E. Meningococcal vaccinations. *Infect Dis Ther.* 2016; 5(2):89-112.