

Caso clínico

Púrpura fulminante (*purpura fulminans*) posquimioterapia

Dr. Guillermo A. Rojas Reyna, FACS,* Dr. Natan Sarue Saed,** Dr. Francisco X. Hernández Vera,*** Dr. Jorge Silva Velazco,*** Dr. Alberto Villalobos Prieto****

RESUMEN

La púrpura fulminante es una enfermedad catastrófica caracterizada por la aparición súbita de lesiones hemorrágicas cutáneas, que rápidamente se esparcen y coalescen hasta progresar a gangrena. Este proceso se asocia a una extensa trombosis intravascular a nivel capilar. Presentamos un caso de púrpura fulminante posquimioterapia y sepsis por *Escherichia coli*.

Palabras clave: Púrpura fulminante, gangrena, coagulopatía, sepsis.

ABSTRACT

Purpura fulminans is a catastrophic disease characterized by sudden and rapidly spreading hemorrhagic skin lesions, which become confluent and progress to gangrene. The process is associated with extensive intravascular thrombosis at the capillary level. We present a case of purpura fulminans post-chemotherapy and sepsis due to Escherichia coli.

Key words: Purpura fulminans, gangrene, coagulopathy, sepsis.

INTRODUCCIÓN

Descrita inicialmente por Guelliot, en 1884, la púrpura fulminante se define como el desarrollo agudo de necrosis de la piel secundaria a trombosis de los vasos sanguíneos cutáneos, asociada a infecciones benignas y sepsis.¹

Este síndrome conlleva una mortalidad mayor a 50% por falla orgánica múltiple con importante morbilidad a largo plazo.² La sepsis meningocócica es la causa más común de la enfermedad, seguida por neumococemia en adultos. Existen tres etiologías principales: anomalía congénita o adquirida en la vía anticoagulante de las proteínas C y/o S coagulométricas, por infecciones agudas severas en especial secundarias a bacilos gramnegativos e idiopática.^{1,2}

Fisiopatológicamente se presenta una alteración en el balance de la actividad procoagulante y anti-

coagulante en las células endoteliales, que se desencadena generalmente por la acción de endotoxinas (microorganismos gramnegativos) y exotoxinas (microorganismos grampositivos), mediados por el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) e interleucina 1 (IL-1) principalmente, que son liberados tanto por el endotelio vascular lesionado como por la activación de los neutrófilos, llevando al consumo y degradación de proteínas C y S coagulométricas y de antitrombina III; por lo que en más de 90% de los casos se presenta coagulación intravascular diseminada.²

Clínicamente puede haber síntomas similares a los de un resfriado común o una gastroenteritis aguda 12 a 24 horas antes de las manifestaciones cutáneas, que generalmente inician con una zona de inflamación dérmica poco dolorosa que en pocas horas progresa a petequias, que coalescen hasta formar áreas de equimosis (en este punto las lesio-

* Coordinador del Departamento de Cirugía y profesor de Cirugía, UNAM.

** Ex residente de Cirugía, UNAM.

*** Residente de Cirugía, UNAM.

**** Hemato-oncólogo. Centro Médico ABC IAP.

nes aún son reversibles), evolucionando con la formación de bulas necróticas hemorrágicas, que pueden causar necrosis dérmica y gangrena, lo que conlleva una mortalidad mayor de 50%.^{1,2}

La microtrombosis de vénulas y capilares dérmicos causa necrosis hemorrágica e inflamación endotelial, que produce eritema y edema local con la extravasación de elementos sanguíneos produciendo petequias y equimosis.^{1,2}

El objetivo del presente trabajo es presentar un caso de púrpura fulminante posquimioterapia documentado en el Centro Médico ABC, su evolución, tratamiento y resultado final.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Masculino de 76 años de edad, con antecedentes de apendicectomía, plastia inguinal bilateral en la infancia y linfoma no Hodgkin de células del Manto de cuatro años de evolución, refractario a tratamiento, con tres recaídas, tratado con quimioterapéuticos a base de VP16 (Etopósido), Ciclofosfamida y Maptera (Refluximab), recibiendo la última dosis seis días previos a su ingreso.

Su padecimiento inició con un cuadro de tres días de evolución caracterizado por dolor de aparición súbita, progresivo, de intensidad 10/10 en el miembro inferior derecho acompañado de rubor, calor local, aumento de volumen, coloración violácea y dificultad para la deambulación, así como disnea progresiva y escalofríos. Fue manejado inicialmente durante 48 horas con enoxaparina a dosis subóptimas, sin presentar mejoría alguna, por lo que se decidió su traslado a nuestra institución.

A la exploración física: presión arterial 69/37 mm/Hg, frecuencia cardiaca 110/min, frecuencia

respiratoria 30/min, SaO₂ 92%, temperatura 36.6 °C, estuporoso, con mínima respuesta a estímulos verbales, Glasgow de 7, aumento del esfuerzo respiratorio, pulsos carotídeos filiformes, ruidos cardiacos de baja intensidad y el abdomen sin alteraciones. Extremidad inferior derecha con aumento de volumen, coloración violácea en parches hasta tercio superior, con la presencia de flictenas (*Figuras 1A y 1B*), pulsos femoral y poplíteo palpables, tibial posterior y dorsal pedio ausentes, pero con flujos audibles por Doppler. Extremidad inferior izquierda sin alteraciones.

Estudios de laboratorio: leucocitos 1,500 (4.5-11.0 x 10³/mm³), bandas 8 (3-5%), hemoglobina 7.4 (13.0-18.0 g/dL), hematócrito 22.4 (37.0-49.0%), glucosa 131 (70-110 mg/dL), BUN 54 (8-25 mg/dL), creatinina 2.6 (0.4-1.2 mg/dL), sodio 132 (134-146 mEq/L), potasio 4.8 (3.4-4.8 mEq/L), cloro 101 (96-106 mEq/L), calcio 5.7 (8.8-11 mg/dL), fósforo 9.6 (2.0-5.0 mg/dL), magnesio 1.8 (1.5-2.5 mg/dL), CO₂ 13.4 (21-34 mEq/L), gasometría arterial: pH 7.11 (7.35-7.45), lactato 5.1 (0.3-2.3 mEq/L), CPK MB 13 (0-10 U/L), TGO 92 (10-50 U/L), TGP 21 (8-54 U/L), fosfatasa alcalina 75 (10-72 U/L), proteínas totales 5.5 (0.4-8.2 g/dL), albúmina 3.2 (3.2-4.5 g/dL), bilirrubina total 2.5 (0.3-1.3 mg/dL), bilirrubina directa 1.9 (0-0.4 mg/dL), bilirrubina indirecta 0.6 (0-0.8 mg/dL), fibrinógeno 301 (150-550 mg/dL), tiempo de protrombina 14 (12-14.5 seg), INR 1.3 (0.9-1.2), porcentaje de actividad del TP 57% (70-120%), tiempo de sangrado IVY 10' (4-11 min), plaquetas 27,000 (140,000-450,000/mL), antitrombina III funcional 46 (70-140%), plasminógeno 81 (70-140%), dímero D 1632 (< 500 ng/mL), procalcitonina 317 (0-0.5 ng/mL) y mioglobina en orina negativa.



Figura 1. (A y B) Miembro inferior derecho con edema, coloración violácea en parches y la presencia de flictenas.



Figura 2. (A y B) Miembro inferior derecho con mayor edema, cianosis y la presencia de abundantes bullas necrótico-hemorrágicas.

Se realizó ecocardiograma transtorácico que reportó al ventrículo izquierdo de dimensiones normales, con una fracción de expulsión de 60% y las cavidades derechas sin alteraciones ni hipertensión arterial pulmonar. Asimismo, se practicó USG Doppler del miembro inferior derecho que documentó adecuada permeabilidad del sistema arterial y venoso tanto superficial como profundo, con disminución en la velocidad del flujo arterial secundario a edema de tejidos blandos. Placa de tórax con aumento de la trama vascular y cefalización de flujo.

Ante lo aparatoso de la extremidad afectada, la presencia de isquemia-necrosis cutánea, choque séptico, trombocitopenia, coagulopatía y sin evidencia de trombosis venosa profunda u oclusión arterial, se estableció el diagnóstico de púrpura fulminante.

Debido al deterioro progresivo del estado de alerta, insuficiencia respiratoria, acidosis metabólica (pH 7.24, bicarbonato 18, exceso/déficit de base -9.4) y la presencia de choque séptico, requirió intubación orotraqueal con asistencia mecánica ventilatoria con FiO_2 100%, obteniendo una saturación de 100%. Se tomaron hemocultivos, así como cultivo del líquido de las flictenas, iniciando antibioticoterapia a base de: meropenem 1 g IV cada seis horas, metronidazol 500 mg IV cada ocho horas, vancomicina 500 mg IV cada ocho horas y fluconazol 100 mg IV cada 12 horas.

Se administró norepinefrina IV a dosis elevadas para estabilizar la tensión arterial trasladándolo a la Unidad de Cuidados Intensivos donde continuó con asistencia mecánica ventilatoria invasiva. Se aplicó bolo intravenoso de 7,500 UI de heparina no fraccionada, 80 mg de enoxaparina subcutánea cada 12 horas, infusión de hidrocortisona a 8 mg/h,

omeprazol 40 mg cada 12 h y filgrastim 2 g cada 8 h (factor estimulante de colonias de granulocitos).

Se midió la presión de los compartimentos anterior y lateral de la pierna derecha, obteniendo presiones de 46 mmHg y 49 mmHg, respectivamente, pero debido a la inestabilidad hemodinámica como a la coagulopatía se pospuso realizar fasciotomías y se transfundieron dos paquetes globulares y una feresis plaquetaria.

Doce horas después el paciente continuaba séptico, con hipotensión arterial sostenida (TAM 50 mmHg) a pesar del apoyo con norepinefrina a 50 $\mu\text{g}/\text{min}$, vasopresina a 15 UI/h, dopamina a 5 $\mu\text{g}/\text{h}$ e infusión de hidrocortisona a 8 mg/h. Presentaba acidosis metabólica (pH 7.31, presión parcial de oxígeno 107, presión parcial de bióxido de carbono arterial 37, bicarbonato 19.7, exceso/déficit de base -7.5) e hiperglucemia de 259 mg/dL. A la exploración física: presión arterial 59/39 mmHg, frecuencia cardiaca 116 \times , ausencia de pulsos distales en el miembro inferior derecho con aumento de la extensión de la coloración violácea y presencia de abundantes flictenas necrótico-hemorrágicas en el antepié y cara anterior de la pierna (*Figuras 2A y 2B*). Se propuso a los familiares realizar una amputación supracondílea abierta en guillotina; sin embargo, fue rechazada. El paciente falleció 24 horas después de su ingreso a urgencias.

Posmortem, tanto el cultivo del líquido de las flictenas como de los hemocultivos fue positivo para *E. coli*.

DISCUSIÓN

La púrpura fulminante constituye una emergencia médico quirúrgica caracterizada por necrosis hemo-

rrágica y progresiva de la piel causada por una microtrombosis vascular cutánea que frecuentemente se asocia a colapso vascular, coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia de moderada a severa ($< 100 \times 10^3/L$), con estudios de laboratorio que demuestren un aumento en la generación de trombina (disminución del fibrinógeno) y una fibrinólisis incrementada (elevación del Dímero-D).^{3,4} El desarrollo de coagulación intravascular distingue a la púrpura fulminante de otras formas de necrosis cutánea.⁵

Inicialmente descrita en pacientes pediátricos con infecciones bacterianas como fiebre escarlatina o virales y respiratorias, así como en neonatos con antecedentes de familiares homocigotos para la deficiencia de proteína C o S coagulométricas.^{2,6}

Existen tres formas clínicas descritas hasta el momento:

- Durante el periodo neonatal por deficiencia de proteínas C y/o S coagulométricas, antitrombina III y/o resistencia a la proteína C activada por mutación del factor V de Leiden.
- Durante procesos infecciosos bacterianos severos por *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus* grupo A y B, *Staphylococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *Klebsiella*, *E. coli* (como lo ejemplifica el presente caso), *Enterobacter*, *Proteus*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*, etc., asociados al consumo de proteínas C y/o S coagulométricas.⁶
- Durante la convalecencia de enfermedades virales como varicela y sarampión por producción de anticuerpos contra la proteína S.^{1,7}

En nuestro paciente la etiología de la enfermedad se debió a un proceso infeccioso bacteriano, con consumo de antitrombina III funcional, secundario a la inmunosupresión por quimioterapéuticos.

La púrpura fulminante habitualmente tiene un inicio distal afectando dedos de pies y manos, punta nasal y lóbulos de las orejas, con induración y dolor. Puede ser generalizada en casos de sepsis y afectar múltiples órganos como pulmón, riñón y hasta provocar necrosis de las glándulas suprarrenales (síndrome de Waterhouse-Friderichsen).¹ La infección secundaria del tejido gangrenado puede extenderse a músculo o hueso y en ocasiones las zonas de necrosis distal pueden evolucionar a la autoamputación de dedos o extremidades.⁵

La fisiopatología sugerida es similar a la reacción de Shwartzman, donde las endotoxinas provocan una respuesta inflamatoria, con aumento de la permeabilidad vascular, trombosis y vasculitis ne-

crotizante.² El proceso es iniciado por endotoxinas y mediado por citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (FNT- α) e interleucina 1 (IL-1), éstas consumen proteína C, proteína S y antitrombina III, que da lugar a microtrombosis con daño directo de los vasos sanguíneos.^{2,7}

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras causas de púrpura como: púrpura de Henoch-Schönlein, púrpura trombocitopénica postinfecciosa, púrpura trombocitopénica trombótica; sin embargo, en ninguna de ellas la necrosis cutánea es característica y severa.^{2,5}

Es necesario iniciar tratamiento empírico contra *Neisseria meningitidis* con una cefalosporina de tercera generación que también cubra *S. pneumoniae*, y vancomicina o teicoplanina ante la sospecha de *S. aureus* resistente a metilicina.^{1,8,9} Es fundamental el empleo de anticoagulantes a dosis terapéuticas, ya sea con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular. Recientemente, se ha propuesto el empleo de estatinas en todo paciente séptico, ya que dentro de sus efectos pleiotrópicos se ha documentado como un potente antiinflamatorio del endotelio vascular e inhibir la producción de radicales superóxido.¹⁰⁻¹² El tratamiento adyuvante con antitrombina III, proteína C y esteroides puede mejorar el pronóstico.¹

Todos los pacientes con púrpura fulminante deben ser tratados en una Unidad de Cuidados Intensivos con monitorización hemodinámica y mediciones seriadas de gases arteriales. Puede ser necesaria una resucitación hidroelectrolítica agresiva más el empleo de agentes inotrópicos y soporte ventilatorio.^{2,13}

El manejo quirúrgico incluye la desbridación extensa del tejido necrótico para disminuir el riesgo de infección secundaria y sepsis, monitorización de las presiones compartamentales y fasciotomías tempranas que pueden mejorar el pronóstico y la viabilidad de las extremidades.^{14,15}

CONCLUSIONES

La púrpura fulminante, aunque poco frecuente, debe ser sospechada en todo paciente séptico con isquemia-necrosis cutánea, trombocitopenia y coagulopatía, ya que como su epónimo claramente lo describe, su presentación y evolución es súbita, rápida y devastadora, con pésimo pronóstico tanto para la extremidad afectada como para la vida.

REFERENCIAS

1. Torres R, Ballona R. Púrpura fulminans asociada a deficiencia de proteína C, proteína S y resistencia a proteína C activada. *Dermatol Pediatr* 2005; 16: 33-7.

2. Betrosian A, Berlet T. Purpura fulminans in sepsis. *Am J Med Sci* 2006; 33: 339-45.
3. Gast T, Kowal-Vern A, An G, et al. Purpura fulminans in an adult patient with Haemophilus influenzae sepsis: case report and review of the literature. *J Burn Care Res* 2006; 27: 102-7.
4. Davis M, Dy K, Nelson S. Presentation and outcome of purpura fulminans associated with peripheral gangrene in 12 patients at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 944-56.
5. Nolan J, Sinclair R. Review of management of purpura fulminans and two case reports. *Br J Anaesth* 2001; 86: 581-6.
6. Villavicencio JL, González-Cerna JL, Velasco P. Acute vascular problems of children. In: Ravitch M, Steichen F, Austen WG, Scott HW (eds.). *Current Problems in Surgery*. Vol. 22. Chicago ILL. USA: Year Book Medical Publishers; 1985, p. 58-64.
7. Frutos MC, Iturrioz MA., González PYE, Arratibel FM, et al. Púrpura fulminante idiopática con déficit transitorio de proteína S. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 369-73.
8. Manco-Johnson M, Knapp-Clevenger R. Activated protein C concentrate reverses Purpura fulminans in severe genetic protein C deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 25-7.
9. Rintala E, Kuppila M, Seppälä O, et al. Protein C substitution in sepsis-associated purpura fulminans. *Crit Care Med* 2000; 28: 2373-8.
10. Perler BA. The effect of statin medications on perioperative and long-term outcomes following carotid endarterectomy or stenting. *Semin Vasc Surg* 2007; 20: 252-8.
11. Almog Y, Terblanche M. Pleiotropic effects of statins: implications for critical care. *Contemporary Critical Care* 2008; 12: 1-11.
12. McGown CC, Brookes ZLS. Beneficial effects of statins on the microcirculation during sepsis: the role of nitric oxide. *Br J Anaesth* 2007; 98: 163-5.
13. Hassan Z, Mullins R, Friedman B, Shaver J, et al. Purpura fulminans: a case series managed at a regional burn center. *J Burn Care Res* 2008; 29: 411-5.
14. Andreasen T, Green S, Childers B. Massive Infectious Soft-Tissue Injury: diagnosis and management of necrotizing fasciitis and Purpura fulminans. *Plast Reconstr Surg* 2001; 1(107): 1025-35.
15. Duteille F, Thibault F, Perrot P, et al. Salvaging limbs in cases of severe Purpura fulminans: advantages of free flaps. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118: 681-5.

Correspondencia:

Dr. Guillermo A. Rojas Reyna

Centro Médico ABC

Sur 136 No. 116, Col. Las Américas, Suite 508-510

Tel.: 5272-3410. Fax: 5516-9970

Correo electrónico: MDrrojas@hotmail.com