

## Sepsis fulminante com hemólise intravascular maciça por possível *Clostridium Perfringens*

### *Fulminant sepsis with massive intravascular haemolysis, probably caused by *Clostridium perfringens**

Fernando Guimarães\*\*, Nelson Barros\*, Ana Paula Castro#, Margarida Costa\*\*, Salustiano Lopes\*\*\*

#### Resumo

A sepsis por *Clostridium perfringens* é uma infecção grave, hoje em dia pouco comum, sobretudo associada a doenças malignas do tracto digestivo ou do foro hematológico. A hemólise intravascular maciça é uma complicação rara e característica desta infecção. Foram descritos alguns casos em pessoas previamente saudáveis. Devido ao seu curso tendencialmente letal, impõem-se o diagnóstico rápido e a pronta instituição do tratamento. Os Autores apresentam o caso clínico de uma mulher, sem doenças conhecidas, com evolução fulminante. Não foi possível a identificação definitiva do agente, mas observaram-se bacilos Gram positivos com o típico aspecto de *boxcar* nos neutrófilos do sangue periférico, o que, neste contexto, é praticamente patognomónico da infecção por *C. perfringens*. A propósito desta situação, os Autores procedem a uma revisão não exaustiva da literatura.

Palavras chave: Clostridium, Sepsis fulminante, Hemólise intravascular.

#### Abstract

*Clostridium perfringens* sepsis is a serious infection, less common nowadays and often associated with malignant diseases of the gastrointestinal tract and haematological system. Massive intravascular haemolysis is a rare and unique complication of this infection. A few cases have been reported in previously healthy people. The usually fatal course of this infection means that prompt diagnosis and early institution of therapy is essential, when faced with this clinical entity. The Authors report the clinical case of a previously healthy woman with a fulminant evolution. The micro-organism was not definitively identified, but intracellular Gram positive bacilli, with a characteristic box car appearance, were observed in peripheral blood neutrophils, a finding almost pathognomonic of *C. perfringens* infection in this context. The Authors present a review of the literature on the topic.

Key Words: Clostridium, Fulminant sepsis, Intravascular haemolysis.

#### Introdução

A hemólise intravascular maciça é uma complicação rara da sepsis por Clostridium. Primeiro associada a infecção pós-parto ou pós-aborto ou a gangrena gasosa, nas últimas décadas tem sido referida sobretudo em doentes com neoplasias malignas. Vários casos foram relatados em pessoas sem óbvia doença predisponente.

A impressão profunda gerada pelo caso de uma mulher aparentemente saudável com sepsis acompanhada de hemólise com curso fulminante leva-nos à sua publicação. Fazemos uma revisão da literatura que pretende chamar a atenção para esta complicação de prognóstico muito grave.

\* Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

\*\* Assistente de Medicina Interna

\*\*\* Director do Serviço de Medicina Interna

# Director do Serviço de Patologia Clínica  
Centro Hospitalar Vila Real / Peso da Régua

Recebido para publicação a 30.03.06

Aceite para publicação a 26.03.07

#### Caso clínico

Uma mulher rural de 73 anos de idade, com história de patologia degenerativa da coluna, medicada com Nimesulide, sem outras doenças conhecidas, queixou-se de dorsalgia na tarde de 13/08/1995; à noite referiu anorexia, e de madrugada começou com epigastralgia, constante ao longo do dia, sem alívio com um chá de ervas do seu quintal. Teve vômitos durante a noite, e na manhã de 15/08 começou a ficar agitada e confusa, sendo admitida no Serviço de Urgência deste hospital às 12.30.

Apresentava-se muito obnubilada, não colaborante e agitada na maca, o que dificultava um exame correcto. Estava ligeiramente hipotensa e subfebril. Tinha razoável estado geral e de hidratação, cianose labial e das extremidades. A auscultação cardíaca e pulmonar era normal, o abdómen de aspecto normal, depressível, sem aumento do fígado ou do baço, nem massas à palpação. Os membros tinham aspecto normal. Não apresentava lesões cutâneas. Não tinha rigidez da nuca, o fundo ocular era normal à direita

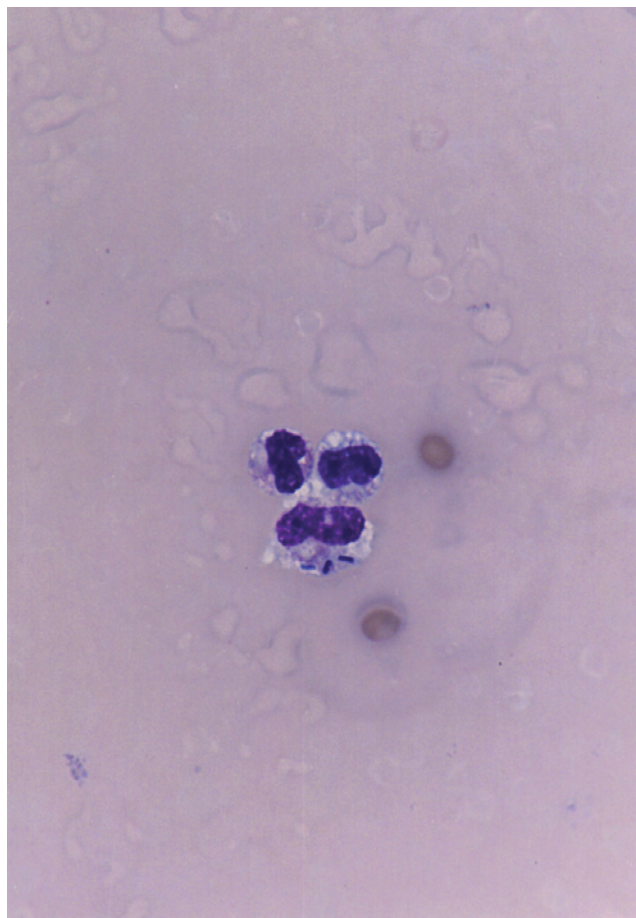


FIG. 1

(não observável à esquerda por catarata) e não se detectaram défices motores. Iniciou perfusão rápida de NaCl 0.9% com Glicose 5%, foi algaliada e foram colhidos espécimes para análises de bioquímica sérica, hemograma, coagulação e gases do sangue arterial, e ainda exame sumário e do sedimento urinário. A urina era escassa, de aspecto castanho-avermelhado turvo.

A análise do sangue arterial mostrou pH 7.12, pCO<sub>2</sub> 16.6 mmHg, pO<sub>2</sub> 118.2 mmHg, Saturação de O<sub>2</sub> 97%, HCO<sub>3</sub> 5.4 mmol/L; na mesma amostra doseou-se Na e K, respectivamente 135 e 5.4 mmol/L, e Cálcio 0.86 mmol/L.

O estado da doente piorou, com agitação progressiva, incontinência anal e cianose, e surgiram petéquias na região abdominal. Procedeu-se a entubação orotraqueal e ventilação mecânica, por falência respiratória, e a administração intravenosa de Bicarbonato de sódio a 1.4% em perfusão e Penicilina G cristalizada (2.000.000 U). Rapidamente entrou em choque e paragem cardíaca, com linha isoelectrica, que não reverteu com manobras de ressuscitação,

sendo verificado o óbito às 13.30.

No *post mortem* imediato realizou-se punção lombar, com saída de líquido de aspecto xantocrómico. Não foi solicitada autópsia. O certificado de óbito foi passado com causa de morte indeterminada.

Resultados laboratoriais: As amostras de sangue apresentavam hemólise maciça, de tal forma que, após centrifugação do sangue colhido para exames bioquímico e de coagulação, não se observava qualquer massa de eritrócitos, sendo as amostras constituídas por plasma de cor acastanhada. Não se efectuaram determinações analíticas no plasma, por interferência da hemólise nos resultados.

O hemograma apresentava os seguintes valores: Hemoglobina 7.2 g/dl; Leucócitos 6.500/ mm<sup>3</sup>; Plaquetas <10.000/ mm<sup>3</sup>.

O esfregaço de sangue periférico corado com Wright revelou quase total ausência de eritrócitos e a presença de bacilos, alguns extracelulares, outros fagocitados por neutrófilos. Efectuou-se a coloração de Gram, verificando-se que se tratava de bacilos Gram positivo, relativamente curtos e largos e com bordos rectos com aspecto de *boxcar* (Fig. 1). Não foram efectuadas hemoculturas.

A análise de urina mostrou pH 5, densidade 1.020, Hemoglobina +++, Proteínas +++, e Bilirrubinas+; o sedimento apresentava 0-2 células epiteliais, 0-2 leucócitos e 0-2 eritrócitos por campo.

A análise do líquido cefalo-raquidiano revelou a presença de 16 leucócitos/ mm<sup>3</sup> (4 neutrófilos, 12 mononucleares) e 18 eritrócitos/ mm<sup>3</sup>. A glicose era 51 mg/dl e as proteínas 54 mg/dl. O exame directo e cultural foi estéril.

## Discussão

Assumimos que os bacilos observados na coloração por Gram do esfregaço de sangue da nossa paciente correspondiam a *Clostridium perfringens*, devido às suas características morfológicas e tintoriais e ao quadro clínico e laboratorial de sepsis e hemólise intravascular maciça. Contudo, no curto espaço de tempo em que a tratámos, o carácter fulminante da infecção, com rápida deterioração neurológica, púrpura e falência multiorgânica fez-nos admitir a presença de meningococemia, pelo que iniciámos prontamente Penicilina G intravenosa. Procedemos à punção lombar *post mortem*, para decisão quanto a necessidade de profilaxia. Os resultados laboratoriais de sangue e urina só nos chegaram após o óbito. O rápido desfecho limitou a investigação etiológica,

nomeadamente a identificação do agente através de hemoculturas. A não realização de necropsia impediu a demonstração da causa da sepsis, que especulamos como de possível origem intra-abdominal.

A septicemia por clostridia é, na maioria dos casos, devida ao *C. perfringens*.<sup>1</sup> Outrora ocorria sobretudo como complicação de parto ou aborto<sup>2</sup> ou de feridas traumáticas, em especial gangrena gasosa,<sup>3,4</sup> mas a maioria dos casos publicados nas últimas décadas respeitam a doentes com neoplasias do tracto digestivo ou do foro hematológico.<sup>5,6,7,8</sup> Admite-se que, nestes casos, a infecção ocorre quer através de fissuras na mucosa causadas pelo tumor, quer através de lesões da mucosa consequentes ao tratamento.<sup>3</sup> Indivíduos com susceptibilidade aumentada para a infecção são os idosos, os diabéticos, doentes com patologia hepatobiliar ou intestinal, ou com doença maligna subjacente.<sup>9</sup>

Quando os esporos de *Clostridium*, bactéria anaeróbia ubiqüitária, ganham acesso a uma lesão com condições de oxirredução favoráveis, com áreas mal irrigadas ou com necrose, quer secundária a traumatismo, quer, em casos raros, espontânea, desenvolvem-se formas vegetativas e ocorre produção de exotoxinas e enzimas diversos. Destas substâncias destacam-se enzimas necrotizantes que facilitam a progressão da doença e o acesso das bactérias ao sangue, e toxinas hemolíticas, especialmente a toxina alfa, uma lecitinase fosfolipase C capaz de provocar hemólise intravascular potencialmente maciça e fatal.<sup>4,10,11</sup>

As manifestações clínicas da septicemia por *C. perfringens* são, em regra, severas e de início rápido, com taquicardia e hipotensão desproporcionais à febre e ao estado mental. O doente mantém-se alerta, embora apreensivo, com premonição do risco de morte. Numa fase mais avançada, que pode ocorrer em poucas horas, sobrevêm prostração, delírio, estupor e coma. Paralelamente, ocorrem oligúria, insuficiência renal, acidose metabólica, coagulação intravascular disseminada e, em alguns casos, hemólise intravascular, condicionando anemia e icterícia. A urina fica cor castanho-mogno devido à hemoglobínúria maciça. Na maior parte dos casos de septicemia de natureza não traumática não é detectável gás subcutâneo. A presença deste significa, em geral, fase terminal da doença.<sup>4</sup>

A terapêutica da infecção e sepsis por *C. perfringens* consiste em terapêutica antibiótica e cirurgia para remoção do tecido infectado, com desbridamento extenso, sempre que indicada. A Penicilina G intravenosa

em doses elevadas é tradicionalmente considerada de primeira escolha, mas outros antibióticos são eficazes, como o Metronidazol, o Cloranfenicol, os carbapenemes, as cefalosporinas de largo espectro.<sup>1</sup> Existem dados que apontam o aparecimento de resistência à Penicilina, quer em estudos *in vitro* quer em estudos experimentais com animais.<sup>1</sup> É prudente alargar o espectro antibiótico, pois é frequente a presença de infecção polimicrobiana. A utilização de oxigénio em câmara hiperbárica é controversa, e de modo algum deve atrasar a pronta instituição das medidas terapêuticas convencionais. Além da hemólise intravascular, outros factores de prognóstico desfavorável são idade avançada, diabetes, alcoolismo, cirrose, doença maligna e terapêutica imunossupressora.<sup>12</sup>

Entre as causas de importante hemólise intravascular estão as devidas a transfusões de sangue incompatível, certas anemias hemolíticas auto-imunes, a hemoglobínúria paroxística nocturna, algumas anemias hemolíticas induzidas por drogas ou devidas a infecções. Destas últimas, destacam-se a septicemia por *C. perfringens*, a malária *falciparum*, a babesiose e a bartolenoze.<sup>13</sup>

A hemólise intravascular maciça é uma complicação rara mas bem documentada da sepsis por *C. perfringens*, primeiro relacionada com infecção pós-parto ou pós-aborto ou gangrena gasosa, posteriormente sobretudo com doenças oncológicas.<sup>2,5,11</sup> Nas últimas três décadas os artigos publicados são relatos de casos esporádicos, embora alguns autores, a partir da revisão da literatura, tenham reunido casos com características semelhantes.<sup>13-16</sup> Chamamos a atenção para o facto de em duas destas séries se incluir um caso em que não ocorreu hemólise.<sup>17</sup>

Excluindo situações relacionadas com parto ou aborto e infecções neonatais, inventariámos cerca de trinta casos publicados na literatura de língua inglesa, e alguns outros em revistas de outra língua. A esmagadora maioria destes doentes faleceu em menos de 24 horas. Cinco doentes sobreviveram.<sup>14,18-21</sup> Não encontramos nenhum doente com hematócrito igual ou inferior a 15% com desfecho favorável. Mais de dois terços dos pacientes tinham idade superior a cinquenta anos. A distribuição por sexos é equitativa.

Parte dos doentes tinha neoplasia do tracto digestivo ou do foro hematológico, outros, diabetes mellitus, ou outras doenças, mas cerca de um quarto seria aparentemente saudável ou sem nenhum factor predisponente, à semelhança da nossa paciente.

A porta de entrada parece ser, na maior parte dos casos, o tubo digestivo, em particular o tracto hepatobiliar (colecistite aguda ou gangrenosa, empiema vesicular, abscesso hepático); contudo, em pelo menos oito casos não se detectou porta de entrada óbvia, em alguns deles mesmo após realização de necropsia.<sup>15,22-24</sup>

Quase sempre o agente foi identificado em hemoculturas, cujo resultado chegou após o óbito, salvo raras excepções. Em alguns doentes o diagnóstico foi correctamente suspeitado pela observação no esfregaço de bacilos Gram positivo com o característico aspecto de *boxcar* nos neutrófilos.<sup>1</sup> Pelo menos dois casos são ilustrados com imagens semelhantes à nossa, em que se observam também “figuras fantasma” de eritrócitos dificilmente reconhecíveis.<sup>25,26</sup>

As determinações laboratoriais automáticas apresentam várias inexactidões. Nomeadamente, os níveis de hemoglobina são desproporcionadamente elevados face aos valores de hematócrito. Em vários casos não foram fornecidos resultados laboratoriais, pelo menos na primeira amostra, por causa da interferência devida ao grau de hemólise.<sup>9,13,15</sup>

Num caso recente, a suspeita de diagnóstico foi estabelecida pelo hematologista durante o manuseio da amostra na preparação de transfusão: perante a intensa hemólise, levando em conta o quadro clínico, a utilização da lectina anti-T extraída do amendoim *Arachis hypogaea* detectou prontamente o criptoantigénio Thomsen-Friedenreich (TCA),<sup>27</sup> teste já referido na abordagem diagnóstica de outra situação similar anos atrás.<sup>19</sup> Este antigénio existe na membrana dos glóbulos rubros recoberto pelo ácido N-acetilneuramínico e, pela acção da neuraminidase sintetizada pelo *C. perfringens*, pode ser exposto aos anticorpos anti-TCA, resultando em hemólise auto-imune.<sup>28</sup> Não é claro até que ponto este mecanismo contribui para a hemólise, ao contrário da acção da fosfolípase C, que efectua a clivagem da lecitina da membrana dos glóbulos rubros.<sup>11,29</sup>

Perante um doente com febre, icterícia, hemólise intravascular e choque, o clínico deve ter alto grau de suspeita de sepsis por *C. perfringens*, mesmo na ausência de doença maligna, envolvimento de tecidos moles ou lesão predisponente.<sup>23</sup> O seu curso, que tende a ser rapidamente fatal, obriga a um pronto diagnóstico e instituição de terapêutica antibiótica apropriada. Infelizmente, como o nosso caso ilustra, o processo pode ser tão fulminante que torna inúteis todos os esforços. ■

## Bibliografia

1. Lorber B. Gas gangrene and other Clostridium-associated diseases. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Eds. Principles and Practice of Infectious Diseases 6th Ed. Churchill Livingstone. 2005;244: 2828.
2. Pritchard JA, Whalley PJ. Abortion complicated by *Costridium perfringens* infection. Am J Obstet Gynecol 1971; 111: 484-492.
3. Myers G, Ngoi SS, Cennerazzo W, Harris L, DeCrosse JJ. Clostridial septicemia in an urban hospital. Surg Gynecol Obstet 1992; 174: 291-296.
4. George WL. Gas gangrene. In Hoeprich PD, Jordan MC Eds. Infectious Diseases, 4th Ed. Lippincott Company 1989;170:1419-1423.
5. Becker RC, Giuliani M, Savage RA, Weick JK. Massive hemolysis in Clostridium perfringens infection. J Surg Oncol 1987; 35: 13-18.
6. Kaiser CW, Milgrom ML, Lynch JA. Distant nontraumatic clostridial myonecrosis and malignancy. Cancer 1986; 57: 885-889.
7. Caya JG, Farmer SG, Ritch PS, Wollenberg NJ, Tieu TM, Oechler HW. Clostridial septicemia complicating the course of leukemia. Cancer 1986; 57: 2045-2048.
8. Bodey GP, Rodriguez S, Fainstein V, Elting LS. Clostridial bacteremia in cancer patients. A 12-year experience. Cancer 1991; 67: 1928-1942.
9. Pun KC, Wehner JH. Abdominal pain and massive intravascular hemolysis in a 47-year-old man. Chest 1996; 110: 1353-1355.
10. Beutler E. Hemolytic anemia resulting from infections with microorganisms. In Lichtman MA, Beutler E, Seligsohn U Eds. Williams Hematology 7th Ed. McGraw-Hill Medical 2006;51:723-727.
11. Lee GR. Acquired hemolytic anemias resulting from direct effects of infectious, chemical, or physical agents. In Lee GR, Foerster J, Lukens J et al Eds. Wintrobe's Clinical Hematology 10th Ed. Lippincott Williams & Wilkins 1999;48:1289-1304.
12. Jones TK, Sullivan DA, Smilack JD. A 66-year-old woman with fever and hemolysis. Mayo Clin Proc 1996; 71: 1007-1010.
13. Chaplin H. Abdominal pain, total intravascular hemolysis, and death in a 53-year-old woman. Am J Med 1990; 88: 667-674.
14. Tsai IK, Yen MY, Ho IC, Yu KW, Liu CY, Cheng DL. Clostridium perfringens septicemia with massive hemolysis. Scand J Infect Dis 1989; 21: 467-471.
15. Rogstad B, Ritland S, Lunde S, Hagen AG. Clostridium perfringens septicemia with massive hemolysis. Infection 1993; 21: 54-56.
16. Alvarez A, Rives S, Nomdedeu B, Pereira A. Massive hemolysis in Clostridium perfringens infection ( Letter ). Hematologica 1999; 84: 571-573.
17. Elliot DL, Goldberg L, Shilt SC, Girard DE. Emphysematous cholecystitis following cardiopulmonary resuscitation. Arch Intern Med 1984; 144: 635-636.
18. Bennett JM, Healey PJM. Spherocytic hemolytic anemia and acute cholecystitis caused by Clostridium welchii. N Engl J Med 1963; 268: 1070-1072.
19. Batge B, Filejski W, Kurowski V, Klutter H, Djonlagic H. Clostridial sepsis with massive intravascular hemolysis: rapid diagnosis and successful treatment. Intensive Care Med 1992; 18: 488-490.
20. Zeggwagh AA, Abouqal R, Zekraoui A, Kerkeb O. Quatre sepsis sévères à Clostridium perfringens. La Presse Médicale 1993; 22 (35): 1791.
21. Bush G, Clements R, Philips M, Kent R. Clostridium perfringens sepsis with intravascular hemolysis following laparoscopic cholecystectomy: a newly reported complication. Am Surg 1996; 62: 326-327.
22. Meyerhoff A, Renzi RM, Wehbe T, Opal SM. Fatal clostridial sepsis in a previously healthy woman ( Letter ). Clin Infect Dis 1995; 20: 1066-1067.
23. Gutiérrez A, Florencio R, Ezpeleta C, Cisterna R, Martínez M. Fatal intravascular hemolysis in a patient with Clostridium perfringens septicemia ( Letter ). Clin Infect Dis 1995; 20: 1064-1065.
24. Singer AJ, Migdal PM, Oken JP, Chale SN, Moll UM. Clostridium perfringens septicemia with massive hemolysis in a patient with Hodgkin's Lymphoma. Am J Emerg Med 1997; 15: 152-154.
25. Alvarez-Elcoro S, Sifuentes-Osorio J. Clostridium perfringens bacteremia in prosthetic valve endocarditis: diagnosis by peripheral blood smear. Arch Intern Med 1984; 144: 849-850.
26. Rechner PM, Agger WA, Mruz K, Cogbill TH. Clinical features of Clostridial bacteremia: a review from a rural area. Clin Infect Dis 2001; 33: 349-353.
27. Jimenez M, Sanz C, Alvarez A, Pereira A. Massive intravascular haemolysis in a patient with Clostridium perfringens sepsis ( Letter ). Vox Sanguinis 2002; 82: 214.
28. Seges RA, Kenny A, Bird GWG, Wingham J, Baals H, Stauffer UG. Pediatric surgical patients with severe anaerobic infection: report of 16 T-antigen positive cases and possible hazards of blood transfusion. J Pediatr Surg 1981; 16: 905-910.
29. Hubl W, Mostbeck B, Hartleb H, Pointner H, Kofler K, Bayer PM. Investigation of the pathogenesis of massive hemolysis in a case of Clostridium perfringens septicemia. Ann Hematol 1993; 67: 145-147.