

Infecção fulminante por *Clostridium septicum*. Relato de caso*

Fulminant *Clostridium septicum* infection. Case report

Henrique Pott Junior¹, Fernando Sabia Tallo¹, Renato Delascio Lopes^{1,2}

*Recebido do Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, Brasil.

RESUMO

As infecções de tecidos moles causadas por espécies de *Clostridium* têm sido descritas na literatura por centenas de anos. A gangrena gasosa por *Clostridium* continua sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade no mundo. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de paciente com diagnóstico de síndrome mielodisplásica, submetida à curetagem uterina e evoluindo com gangrena gasosa espontânea, 10 horas após a cirurgia. Paciente do sexo feminino, 26 anos, com história de dor em terço distal de membros inferiores, irradiando para região de fossa poplíteia, com piora à palpação e movimentação dos membros, acompanhada de aumento da temperatura e volume local. Negava febre, hiperemia ou trauma local, evoluindo para choque séptico. Angiotomografia das extremidades e pelve revelou a presença de gás permeando os feixes musculares da coxa e da perna, bilateralmente. A combinação da história e exame clínico, ao estudo radiológico confirmou o diagnóstico sindrômico de gangrena gasosa espontânea. Apesar de elevado índice de suspeição melhorar os resultados clínicos, tais infecções progredem tão rapidamente que o óbito pode preceder o diagnóstico, não obstante, o reconhecimento precoce e tratamento agressivo, incluindo drenagem aberta ou percutânea. Antibióticos parenterais contra Clostrídios devem ser prontamente iniciados, bem como medidas de suporte clínico.

Descritores: Síndromes mielodisplásicas; Curetagem; Gangrena gasosa; Clostridium; Sepsis; Humano; Feminino; Adulto; Relatos de casos.

ABSTRACT

The soft tissue infections caused by Clostridium species have been described in the literature for hundreds of years. The gas gangrene due to Clostridium remains an important cause of morbidity and mortality worldwide. The aim of this study was to report a patient diagnosed with myelodysplastic syndrome who underwent curettage, evolving with spontaneous gas gangrene, 10 hours after surgery. Female patient, 26 years, with pain in the distal third of the lower limbs, radiating to the popliteal fossa region, which worsened on palpation and movement of limbs, and accompanied by an increase in temperature and local volume. She denied fever, redness or local trauma, and progressed to septic shock. Angiotomography of the extremities and pelvis revealed the presence of gas permeating the muscle bundles of the thigh and leg bilaterally. The combination of history and clinical examination and radiological examination confirmed the syndromic diagnosis of Spontaneous Gas Gangrene. Although a high index of suspicion may improve clinical outcomes, such infections progress so rapidly that death usually precedes the diagnosis. However, early recognition and aggressive treatment, including open or percutaneous drainage and parenteral antibiotics against Clostridia should be promptly initiated, along with clinical support.

Keywords: Myelodysplastic syndromes; Curettage; Gas gangrene; Clostridium; Sepsis; Human; Female; Adult; Case reports

INTRODUÇÃO

As infecções de tecidos moles causadas por espécies de *Clostridium* têm sido descritas na literatura por centenas de anos em grande parte devido à sua natureza fulminante, apresentações clínicas e à dificuldade de manuseio.

As espécies *Clostridium perfringens*, *septicum* e *histolyticum* são as principais causas de gangrena gasosa associada a trauma e sua incidência aumenta drasticamente em tempos de guerra, furacões, terremotos e nas condições de acidente em massa. Recentemente, houve também aumento da incidência de gangrena gasosa espontânea (GGE) causada por *Clostridium septicum* (*C. septicum*) em associação com anormalidades gastrointestinais e neutropenia^(1,2). A patogênese da gangrena gasosa envolve o desenvolvimento de forma contígua de uma área de trauma ou via hematogênica de outros focos, com semeadura muscular. O reconhecimento precoce e tratamento agressivo são essenciais.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de paciente com diagnóstico de síndrome mielodisplásica submetida à curetagem uterina, evoluindo com GGE no segundo dia de internação em membros inferiores, 10 horas após o procedimento cirúrgico.

1. Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina. São Paulo, SP, Brasil.

2. Duke University, Durhan, EUA.

Apresentado em 11 de abril de 2012.

Aceito para publicação em 24 de setembro de 2012.

Conflito de interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Dr. Henrique Pott Junior

Avenida Onze de Junho, 730/124 – Vila Clementino

04041-002 São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: henriquepott@gmail.com

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 26 anos, com antecedentes de síndrome mielodisplásica e múltiplas transfusões sanguíneas para correção de anemia sintomática e trombocitopenia. Negava uso regular de fármacos. Admitida no pronto-socorro do Hospital São Paulo com quadro iniciado havia 5 dias caracterizado por sangramento via vaginal em grande quantidade, sem coágulos, refratário ao uso de estrogênio e antifibrinolítico ácido tranexâmico durante cinco dias. Na admissão foi realizada ultrassonografia transvaginal que permitiu topografar o endométrio como foco de sangramento, e internação para curetagem uterina terapêutica. Durante o procedimento cirúrgico, não se constatou presença de secreção ou sinais de infecção.

No segundo dia de internação, 10 horas após o procedimento cirúrgico, evoluiu com dor em terço distal de membros inferiores (MMII), em pontada, de forte intensidade, irradiando para região de fossa poplíteia, com piora à palpação e movimentação dos membros, acompanhada de aumento da temperatura e volume local. Negava febre, hiperemia ou trauma local e desconforto respiratório. Ao exame físico estava em regular estado geral, hipocorada +2/+4, hidratada, acianótica, anictérica, lúcida, orientada no espaço e tempo, sinais vitais com frequência respiratória = 15 ipm, frequência cardíaca = 120 bpm, pressão arterial = 130 x 90 mmHg, temperatura = 37,3° C, SpO2 = 95% em ar ambiente. À ausculta cardíaca, ritmo cardíaco regular em 2 tempos, com sopro protomesosistólico suave +2/+6 em todo mesocárdio sem irradiação. Ausculta pulmonar e avaliação do abdômen sem alterações ao exame clínico.

Extremidades com edema em terço distal de MMII 1+/4+, com cacifo presente, doloroso, acompanhado de hiperemia local predominante em platô tibial bilateral e aumento da temperatura local difusa. Perfusão periférica < 3 segundos. Pulsos periféricos presentes bilateral, simétricos, rítmicos, com boa amplitude. Sinais presentes Bancroft positivo bilateral, Homans positivo bilateral, Lisker positivo à esquerda, Pratt duvidoso com manutenção apenas de dor em platô tibial, Rose positivo bilateral. Aventou-se a hipótese diagnóstica de trombose venosa profunda. Iniciou-se a administração de enoxaparina (60 mg) a cada 12h e solicitou-se ultrassonografia Doppler de MMII.

Em exame ultrassonográfico as veias femoral comum, femoral e femoral profunda e poplíteia se apresentam de forma, contornos, topografia e compressibilidade preservadas. Veias fibulares e tibiais (anteriores e posteriores) de difícil caracterização devido a focos hiperecogênicos de permeio que promovem sombra acústica posterior. Sugerindo natureza gasosa, mas descartando outras doenças ao estudo Doppler, fluxo venoso habitual nos segmentos visualizados. Procedeu-se, em seguida, à investigação com angiotomografia computadorizada de pelve e extremidades, a qual evidenciou a presença de gás permeando as fáscias musculares de coxa e perna bilateralmente (Figura 1).

Após o estudo tomográfico inicial, aventou-se a hipótese de infecção causada por bactéria produtora de gás, e iniciaram-se as medidas iniciais para sepse com hidratação por via venosa com solução fisiológica a 0,9% (20 mL/kg) nos primeiros 30-60 minutos, gasometria arterial, dosagem lactatemia arterial, coleta de duas amostras de hemocultura em locais distintos, iniciado anti-

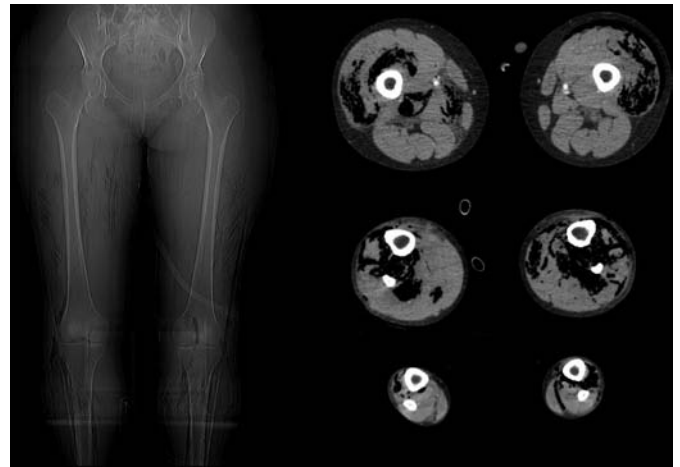


Figura 1 – Angiotomografia computadorizada de pelve e extremidades inferiores.

bioticoterapia de amplo espectro com meropenem (1 g) a cada 8h e vancomicina (1 g) a cada 12h. Solicitaram-se exames sanguíneos e indicou-se estabelecimento de acesso venoso central.

Ao longo de duas horas evoluiu com enfisema subcutâneo extenso ao longo dos MMII e redução da perfusão periférica em terço distal de MMII caracterizadas como pulsos não palpáveis, redução da temperatura local e palidez intensa, acompanhado de intensificação do quadro algico refratário ao tratamento com opioides. Feito diagnóstico de síndrome compartimental local e solicitado à equipe de cirurgia vascular a realização de fasciotomia. Durante o procedimento cirúrgico, observou-se palidez da pele, com a musculatura apresentando rubor azulado recoberta por um exsudato viscoso amarelo-esverdeado (Figura 2).

Após o procedimento cirúrgico, houve rebaixamento progressivo do nível de consciência acompanhado de hipotensão (PA = 72 x 46 mmHg) refratária à prova volêmica venosa, sendo indicado intubação orotraqueal para proteção de vias aéreas e suporte ventilatório e iniciado noradrenalina a 0,36 µg/kg/min.

Após 10 horas do início do quadro a paciente apresentou parada



Figura 2 – Pormenores do procedimento cirúrgico de fasciotomia.

cardiorrespiratória em atividade elétrica sem pulso não respondendo às manobras de reanimação cardiorrespiratória. Constatou-se em hemocultura bacilo Gram-positivo *C. septicum*.

DISCUSSÃO

A gangrena gasosa por *Clostridium* continua sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade no mundo^(1,2). Apesar da gangrena gasosa associada ao trauma ser facilmente diagnosticada a partir de achados clínicos e tecnologias amplamente disponíveis, a GGE é mais insidiosa, sendo que as infecções ginecológicas devido ao *Clostridium* progridem tão rapidamente que o óbito geralmente precede o diagnóstico^(1,3). Acreditando nessa perspectiva, a paciente apresentou como complicação GGE por *C. septicum*, de rápida evolução e fatal.

A gangrena gasosa pode inicialmente se manifestar pelo aparecimento de confusão mental, seguido pelo início abrupto de dor excruciante e rápida progressão da destruição dos tecidos com evidências de gás permeando o tecido envolvido^(4,5). Ainda, pode haver manchas e descoramento cutâneos, edema gasoso, e às vezes, uma rede venosa de estase, desenhada na pele e que se espalha à distância do local afetado. Na superfície cutânea edemaciada podem-se formar bolhas, de tamanho variável, preenchidas por líquido claro, hemorrágico, ou roxo. Ao redor do local envolvido a pele pode assumir coloração roxa, refletindo comprometimento vascular resultante da difusão de toxinas bacterianas em tecidos circundantes⁽⁵⁾. A fisiopatologia da síndrome clínica apresentada por essa paciente, à semelhança de outros casos já relatados, é bem evidente e envolve o binômio dor excruciante e evidências de gás permeando o tecido envolvido. Duas toxinas, alfa-toxina e O perfringolysin, são consideradas na patogênese da GGE. A alfa-toxina é uma metaloenzima Zn²⁺ com atividades lecitinase e esfingomielinase, responsáveis por aumentar a permeabilidade capilar, induzir a agregação plaquetária, hemólise, mionecrose, e diminuir a contratilidade cardíaca. Na gangrena gasosa, esta toxina desregula vias de transdução das células endoteliais, plaquetas e neutrófilos, reduz a migração de neutrófilos para o tecido infectado, promove eventos trombóticos, e assim, oferece condições de crescimento anaeróbico⁽⁶⁾. A mortalidade por GGE varia entre 67% e 100%, sendo a maioria das mortes dentro de 24h de início do quadro acompanhada de choque e falência de órgãos. Não obstante, casos de GGE com sepse de evolução fulminante são descritos na literatura, sendo o *C. septicum* implicado como o principal agente etiológico^(1,2).

Os fatores predisponentes para gangrena espontânea do hospedeiro incluem carcinoma de cólon, diverticulite, cirurgia gastrointestinal, leucemia, doenças linfoproliferativas, quimioterapia, radioterapia e, mais recentemente, a síndrome da imunodeficiência adquirida^(2,4-7). Neutropenia cíclica, congênita ou adquirida também é fortemente associada a um aumento da incidência de GGE devido ao *C. septicum*, e em tais casos, enterocolite necrosante, tífite, ou ileíte distal são comumente encontrados⁽¹⁾. Estas doenças gastrointestinais permitem a translocação de bactérias para a corrente sanguínea e, consequentemente, há sementeira muscular e o aerotolerante *C. septicum* pode proliferar causando mionecrose⁽¹⁾. Ainda, neste caso

apresentou-se a síndrome mielodisplásica como fator predisponente relacionado às doenças imunossupressoras.

Uma vez que estas infecções não são associadas com trauma, o diagnóstico no início do curso pode ser difícil. Índícios clínicos para o diagnóstico incluem dor, infecção dos tecidos moles rapidamente progressivas, o gás no tecido e hemocultura positiva. Vale a nota de que com a coleta de um volume adequado de sangue, a maioria dos organismos causadores de bacteremia e/ou fungemia (> 90%) pode ser detectada dentro das 24-36h de incubação. Garantia de qualidade e evitar a contaminação das hemoculturas devem ser ressaltadas quando coletadas de pacientes críticos, especialmente em unidades de emergência⁸. Apesar de técnicas moleculares ainda não serem sensíveis o suficiente para detectar diretamente os organismos a partir de amostras de sangue dos pacientes, uma ampla gama de novas técnicas podem identificar rapidamente os organismos em hemoculturas positivas. Entretanto, deve-se considerar a possibilidade de detectar o DNA microbiano em hemoculturas negativas ao utilizar tais testes moleculares⁽⁸⁾. No que diz respeito ao diagnóstico à beira do leito, a avaliação e interpretação dos sinais clínicos e sintomas, juntamente com uma variedade de marcadores inflamatórios podem orientar os médicos na tomada de decisão, no entanto, o padrão-ouro para a detecção e prova de uma bacteremia continua sendo a coleta de hemocultura^(8,9).

O triunvirato envolvendo diagnóstico precoce, remoção cirúrgica completa do tecido necrótico e tratamento com antibióticos permanecem o padrão-ouro de atendimento. Em particular, o urgente debridamento cirúrgico minucioso é obrigatório para melhorar a sobrevivência, preservar membros, e prevenir complicações⁽³⁾. Neste caso, o diagnóstico síndrômico foi sugerido pela história clínica da paciente e confirmado pelo exame de imagem. O diagnóstico etiológico para a maioria dos casos não está disponível em curto prazo, sendo indicado iniciar tratamento empírico baseado em patógenos mais prováveis.

Segundo o *guideline* americano para o diagnóstico e tratamento de infecções de pele e tecidos moles, nos pacientes com infecção acompanhada de toxicidade sistêmica deve-se coletar hemocultura, hemograma completo, creatinina, creatinofosfoquinase, bicarbonato, e proteína C-reativa. Nos pacientes com hipotensão e/ou creatinina elevada, baixo nível de bicarbonato de soro, elevado nível de creatinofosfoquinase (2-3 vezes o limite superior da normalidade), marcada neutrofilia com desvio à esquerda, ou um nível de proteína C-reativa > 13 mg/L, a imediata internação deve ser considerada, e um diagnóstico etiológico definitivo perseguido agressivamente por meio de procedimentos como Gram e cultura de aspiração com agulha ou espécimes de biópsia, bem como avaliação cirúrgica para inspeção, exploração e/ou drenagem do local acometido⁽⁹⁾.

A antibioticoterapia para o tratamento da GGE devido ao *C. septicum* deve consistir da combinação de penicilina (3 a 4 milhões de unidades a cada quatro horas por via venosa (IV)) e clindamicina (600 a 900 mg IV a cada 8h) ou tetraciclina (500 mg a cada seis horas IV). Esta abordagem é extrapolada a partir do tratamento da gangrena gasosa traumática devido a *C. perfringens* e é baseada em modelos animais.

Não obstante, outros antibióticos como cloranfenicol, piperacilina, metronidazol, carbapenênicos, e combinações de

β -lactâmicos com inibidores de β -lactamases (por exemplo, ampicilina-sulbactam) foram ativos contra a maioria dos clostrídios e isso não mudou significativamente nos últimos 10 anos, embora a resistência à clindamicina tenha sido documentada por algumas cepas de *C. perfringens*^(1,3).

Ainda, o uso de oxigênio hiperbárico (HBO) em infecções de tecidos moles causadas por espécies de *Clostridium* é controverso, principalmente devido à falta de dados de ensaios clínicos aleatórios em humanos e resultados divergentes em estudos com animais. Alguns estudos não aleatórios têm relatado bons resultados com a terapia HBO quando combinado com antibióticos e debridamento cirúrgico⁽¹⁾. Uma vez que o *C. septicum* é capaz de crescer em condições aeróbias, a eficácia da HBO para o tratamento da GGE pode ser limitada.

A gangrena espontânea é principalmente associada ao *C. septicum* e ocorre predominantemente em pacientes com neutropenia ou malignidade gastrointestinal, se desenvolvendo na ausência de trauma. O *C. septicum* é a principal causa de gangrena não traumática espontânea.

A GGE é rara, mas geralmente associada com aumento da morbidade e mortalidade se não for tratada em tempo hábil. A combinação de uma história e exame clínico, ao estudo radiológico pode confirmar o diagnóstico e complicações associadas. Todavia, apesar de um elevado índice de suspeição poder melhorar os resultados clínicos, tais infecções progridem tão rapidamente que o óbito pode preceder o diagnóstico. Não obstante, frente ao reconhecimento precoce, o tratamento agressivo, incluindo drenagem aberta ou percutânea e antibióticos parenterais contra clostrídios deve ser prontamente iniciado.

REFERÊNCIAS

1. Stevens DL, Aldape MJ, Bryant AE. Life-threatening clostridial infections. *Anaerobe*. 2012;18(2):254-9.
2. Bryant AE, Stevens DL. Clostridial myonecrosis: new insights in pathogenesis and management. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12(5):383-91.
3. Wright WF. Clostridium septicum myonecrosis presenting as an acute painful foot. *Am J Emerg Med*. 2012;30(1):253.e3-5.
4. Johnson S, Driks MR, Tweten RK, Ballard J, Stevens DL, Anderson DJ, et al. Clinical courses of seven survivors of Clostridium septicum infection and their immunologic responses to alpha toxin. *Clin Infect Dis*. 1994;19(4):761-4.
5. Stevens DL, Musher DM, Watson DA, Eddy H, Hamill RJ, Rosen H, et al. Spontaneous, nontraumatic gangrene due to Clostridium septicum. *Rev Infect Dis*. 1990;12(2):286-96.
6. Flores-Díaz M, Alape-Girón A. Role of Clostridium perfringens phospholipase C in the pathogenesis of gas gangrene. *Toxicon*. 2003;42(8):979-86.
7. Nadisauskiene RJ, Kliucinskas M, Vitkauskiene A, Minkauskiene M, Vaitkiene D. Puerperal Clostridium perfringens sepsis in a patient with granulocytopenia. *Gynecol Obstet Invest*. 2008;65(1):32-4.
8. Riedel S, Carroll KC. Blood cultures: key elements for best practices and future directions. *J Infect Chemother*. 2010;16(5):301-16.
9. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan EL, Montoya JG, Wade JC; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis*. 2005;41(10):1373-406. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2005;41(12):1830. *Clin Infect Dis*. 2006;42(8):1219. Dosage error in article text.