

GANGRÄNUTVECKLING GAV DÖDLIG HEMOLYS

En 55-årig patient med emfysematös kolecystit och klostridieseptikemi med massiv intravaskulär hemolys avled mindre än sex timmar efter ankomsten till sjukhuset trots intensivvård. Blododlingar visade växt av Clostridium perfringens.

Emfysematös kolecystit är en ovanlig men utomordentligt allvarlig åkomma som orsakas av gasbildande bakterier i gallvägarna, oftast Clostridium perfringens. Gangränutveckling med hotande septikemi sker hastigt, varför tidig kirurgisk intervention är av nöden. En sällsynt men fruktad komplikation till klostridieseptikemi är massiv intravaskulär hemolys, med en rapporterad mortalitet mellan 70 och 100 procent [1-4].

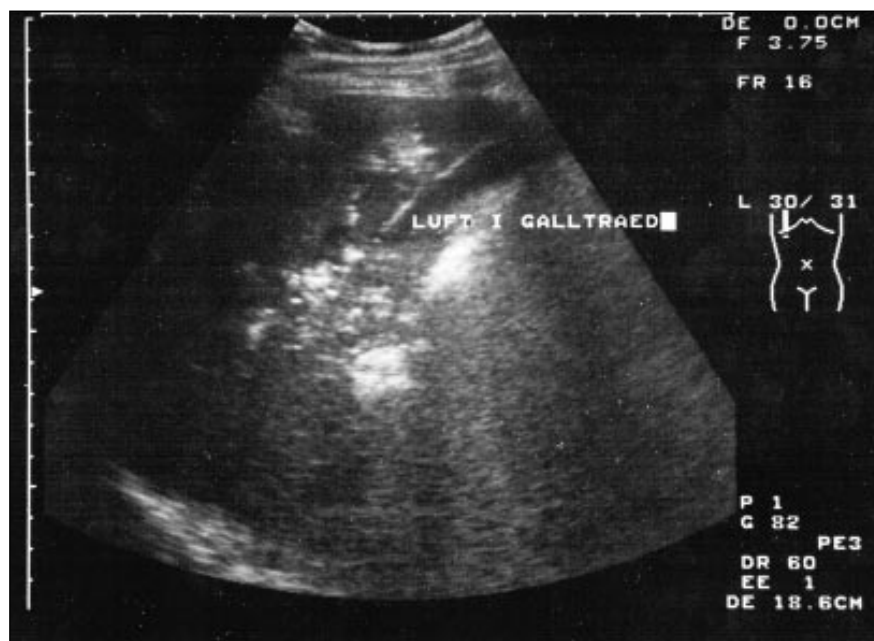
FALLBESKRIVNING

En 55-årig man med kostbehandlad diabetes mellitus uppsökte den kirurgiska akutmottagningen på grund av buksmärter och icterus. Patienten hade tidigare vårdats på kirurgiska kliniken vid två tillfällen under diagnosen akut pankreatit.

Konservativ behandling ledde båda gångerna till snabb förbättring. Vid det första vårdtillfället utfördes buköversikt och ultraljud, som visade normala förhållanden. I övrigt hade patienten varit väsentligen frisk.

Buksmärter i två månader

Den aktuella anamnesen innefattade två månaders besvär av buksmärter. Den senaste veckan hade smärtorna förvärrats, för att ankomstdagen intensifieras ytterligare. Patienten hade noterat icterus och avfärgad avföring dagen innan. Han angav att urinen hade normalt



Figur 1. Ultraljud visade gas i gallvägarna, varför man även utförde buköversikt.

utseende och att han hade kräkts två gånger före ankomsten.

Patienten var normalkonfigurerad, kraftigt smärtpåverkad och uttalat ikterisk. Blodtrycket var 140/90 mm Hg och temperaturen 37,4°. Han var påtagligt palpationsöm i övre delen av buken med dunkömhet över såväl höger som vänster arcus. Generellt peritonitstatus förelåg inte. Rektal palpation gav avfärgad feces på handsken. Övriga undersökningsfynd var utan anmärkning.

Ultraljudsundersökning visade gas på platsen för gallblåsan, i vänster leverlob, i ductus hepaticus communis och choledochus (Figur 1). Caput och corpus pancreatis visualiserades och var av normal storlek och utan säkra kroniska pankreatitförändringar. Man gick vidare med en buköversikt som även denna visade gas på platsen för gallblåsan (Figur 2). Själva gallblåsan gick inte att avgränsa vid någon av undersökningarna.

Blodprov visade hemolys

Svar på blodprov angav hemolys i samtliga provrör, vilket försvårat och i vissa fall omöjliggjort analys. Följande svar gavs: Hb 78 g/l, EVF 20 procent, LPK $18,6 \times 10^9/l$, kreatinin 300 $\mu\text{mol/l}$,

B-glukos 15,5 mmol/l, PK 52 procent. För att utesluta hemolys in vitro togs omedelbart nytt blodprov för omgående analys. Även detta prov uppvisade grav hemolys. Hb angavs till 60 g/l, EVF 9 procent. Av dessa ansågs EVF-värdet mer tillförlitligt. Ca 90 minuter hade förflutit mellan provtagningstillfällena.

Avled efter sex timmar

Patienten lades in på intensivvårdsavdelning. I samband med katetersättning noterades mörkröd urin. Behandling inleddes med cefuroxim och hydrokortison intravenöst. Transfusion med erytrocytkoncentrat och färskfrusen plasma påbörjades. Under pågående behandling fick patienten andnings- och hjärtstillestånd. Återupplivningsförsök var utan framgång och patienten dödförklarades knappt sex timmar efter ankomsten till akutmottagningen.

De sista proven, tagna ca 90 minuter innan döden, visade följande: EVF 3 procent, TPK $81 \times 10^9/l$, B-glukos 14,0 mmol/l, PK 39 procent, P-APT 58 s, S-FDP >40 mg/l, P-fibrinogen 4,7 g/l, P-antitrombin III 65 procent. Obduk-

Författare

PATRIK GILLE-JOHNSON
vikarierande underläkare, infektionskliniken, Danderyds sjukhus.

ANNONS



Figur 2. Buköversikt. I gallregionen framträder en diffus gasinfiltration. Själva gallblåsan går inte att avgränsa, sannolikt till följd av perforation. Bilden är något oskarp eftersom patienten hade svårigheter att hålla andan.

tion visade en stenfri gallblåsa som perforerat mot levern med ruptur av leverkapseln. Gallgångarna uppvisade ingen ocklusion. Pankreas var delvis fibrotisk, i övrigt svårbedömd på grund av autolys liksom mjälte och njurar. I de senare fanns dock misstanke om små tromboembolier, vilket även gällde lungvävnaden. Odlingar togs från mjälte och lever. Blododlingar hade tagits ante mortem. Samtliga odlingar visade växt av *Clostridium perfringens*.

DISKUSSION

Emfysematös kolecystit är en ovanlig, atypisk form av akut kolecystit som kännetecknas av radiologiskt påvisbar gas i gallblåsans lumen, vägg eller omgivande vävnad utan samtidig patologisk kommunikation mellan gallträdet och gastro-intestinalkanalerna. Gasen bildas av bakterier, vanligen *Clostridium perfringens* men även *Escherichia*

Tabell I. Viktiga skillnader mellan klassisk och emfysematös kolecystit. Mortalitet avser mortalitet under 60 års ålder.

	Klassisk kolecystit, procent	Emfysematös kolecystit, procent
Könsfördelning	kvinnor 73, män 27	kvinnor 29, män 71
Gallblåse-gangrän	2,5	74
Perforation	4,5	21
Mortalitet	4,1	15

coli, *Klebsiella* och anaeroba streptokocker förekommer.

Emfysematös kolecystit skiljer sig inte nämnvärt från klassisk akut kolecystit vad gäller symtom och status. Påfallande skillnader föreligger dock vad gäller epidemiologi, morbiditet och mortalitet [5-11]. Dessa illustreras i Tabell I.

Buköversikt eller datortomografi parat med den kliniska bilden ger vanligtvis diagnosen. Ultraljud påvisar ofta gas i gallvägarna, vilket dock försvårar ytterligare visualisering [6]. Med tanke på risken för gangrän och perforation bör patienten opereras snarast under samtidig tillförsel av adekvat antibiotikum. Typoperationen är kolecystektomi, men även kolecystostomi kan övervägas om patienten är i dåligt skick [10, 12].

Oklar orsak

Någon säker etiologi är inte klarlagd. Ett flertal indicier stöder dock teorin att lokal ischemi utgör en grundläggande patogenetisk faktor. May och Strong presenterade 1971 en studie [9] där man efter kolecystektomi utfört histologisk undersökning av tre gallblåsor med emfysematös kolecystit och jämfört dessa med 60 gallblåsor med ordinär kolecystit. Samtliga gallblåsor med emfysematös kolecystit uppvisade ocklusioner i arteria cystica eller dess grenar, medan endast fyra av de 60 övriga hade en liknande bild [9].

Även den betydligt större förekomsten av gangrän vid emfysematös kolecystit stöder denna teori, liksom det faktum att ischemisk och gangränös vävnad utgör en grogrund för infektion med klostridier och andra anaerober. Sjukdomens skeva könsfördelning, med en

betydande majoritet av män, samt den höga förekomsten av diabetiker skulle delvis kunna förklaras av dessa gruppers relativa predisposition för ischemisk-vaskulär sjukdom.

Livsfarlig komplikation

Clostridium perfringens är en anaerob grampositiv stav som bland annat koloniserar jord, gastro-intestinalkanalerna och kvinnliga genitalia. Normalt är den apatogen, men om för bakterien gynnsamma tillväxtförhållanden uppkommer kan den ge upphov till en rad dramatiska infektioner av vilka gangrän torde vara mest bekant. Infektionen uppstår vanligen i nekrotisk vävnad orsakad av exempelvis tumör, abscess eller trauma [2, 13].

Septikemi med massiv intravaskulär hemolys till följd av klostridieinfektion är en ovanlig men mycket allvarlig komplikation med extremt hög mortalitet. Ofta dör patienten inom några timmar från det att hemolys konstaterats, trots intensiv behandling. Primärfokus står vanligen att finna i colon, uterus eller gallvägarna och har i senare års rapportering oftast representerats av infekterad tumörvävnad [2-4, 13-15]. Tidigare var förekomsten vanligast hos kvinnor som genomgått abort [1, 16]. Såvitt känt av författaren finns endast ett fåtal fall beskrivna där infektionen, liksom i det aktuella fallet, utgått från icke-tumördrabbad vävnad hos icke-obstetrisk patient [17-26].

Heterogen bild

Den kliniska bilden är heterogen. Patienterna är ofta högfebril och allmänpåverkad av smärtor, kräkningar och diarré. Mest karakteristisk torde dock vara den icterus som patienterna vanligen utvecklar inom timmar från symtomdebuten. Därefter följer hemoglobinuri, oliguri, chock och multiorgansvikt. Laboratoriemässigt noteras initialt förutom anemi och hyperbilirubinemi en måttlig till kraftig leukocytos med vänsterförskjutning. Vid progress framkommer data förenliga med tilltagande anemi, multiorgansvikt och disseminerad intravaskulär koagulation (DIC) [4, 13, 16-26].

Exotoxiner utgör den dominerande virulensfaktorn vid samtliga sjukdomstillstånd orsakade av klostridier. *Clostridium perfringens* producerar tolv kända exotoxiner. Av dessa anses alfa-toxinet vara primärt ansvarigt för den massiva hemolysen. Det verkar genom att hydrolysera svingomyelin och lecitin i erytrocytmembranet till fosforylkolin och diglycerid, vilket destabiliserar membranet som lyserar. Vidare orsakar alfatoxin trombocytdestruktion och utbredd kapillärskada [3, 13, 14, 25, 27, 28].

Den kliniska bilden kopplad med

växt av *Clostridium perfringens* i blododlingar ger den definitiva diagnosen. Eftersom prompt adekvat behandling är oundgänglig kan man för att få diagnostisk vägledning i akutskedet utföra s k anti-TCA-lektintest och perifert blodutstryk. Anti-TCA-lektintest är ett snabbt genomförbart och billigt test som indirekt kan påvisa förekomsten av neuraminidas, ett ämne som produceras av *Clostridium perfringens*. I blodutstryk kan ibland förekomst av grampositiva stavar påvisas [14, 20, 25, 28-30].

Snabbt insatt behandling är livsviktig

Tidig adekvat antibiotikabehandling är nödvändig för att kontrollera förloppet. Penicillin G anses vara förstahandsval, men *Clostridium perfringens* är vanligen känslig mot ett flertal antibiotika därutöver, såsom moderna cefalosporiner, klindamycin, metronidazol och kloramfenikol. Även senare års populära bredspektrumantibiotika, som imipenem och piperacillin-tazobaktam, är verksamma [13, 21, 28]. Den faktor som är avgörande för tillståndets fortsatta utveckling är emellertid inte bakterieantalet utan mängden cirkulerande toxin.

Antitoxin mot alfatoxin har funnits sedan många år, men dess effekt vid redan manifesterad infektion är kraftigt ifrågasatt, och risken för överkänslighetsreaktioner är stor. Antitoxinet finns idag inte längre kommersiellt tillgängligt [13, 17, 28, 31].

Glukokortikoider som adjuvans anses ha ett flertal gynnsamma effekter, bl a hämning av komplementaktivering och stabilisering av cellmembran och endotel [31].

Kirurgisk intervention med eliminering av primärfokus är, där detta är möjligt, ofta nödvändig för att häva infektionen. Patientens tillstånd tillåter dock sällan omedelbar operativ åtgärd.

Hyperbar syrgas har med framgång använts som adjuvant behandling vid traditionellt gasangrän. Kontrollerade studier på människa föreligger dock inte och erfarenheter från behandling av djupare infektioner och septikemi är begränsade och svårvärderade [28, 32-34].

Plasmaferesbehandling av patienter med livshotande tillstånd till följd av t ex DIC, septikemier, multiorgansvikt och massiv hemolys har under senare år uppvisat resultat som ger vid handen att detta skulle kunna vara en livsuppehållande åtgärd som häver infektionens galopperande förlopp och ökar möjligheterna för framgångsrik definitiv behandling och minskad mortalitet. Effekten anses härröra från den eliminering av toxiner, inflammatoriska mediatorer och toxiska nedbrytningsproduk-

ter som behandlingen innebär [31, 35-38].

KONKLUSIONER

Vid klinisk misstanke om kolekystit utförs idag vanligen akut ultraljudsundersökning. Om gas i gallvägarna påvisas vid denna bör även buköversikt utföras. Denna undersökning kan styrka misstanken om emfysematös kolekystit. Eftersom komplikationsrisken och mortaliteten vid denna åkomma är betydligt större än vid vanlig akut kolekystit är skyndsamt kirurgisk behandling indicerad.

Vid utveckling av massiv hemolys hos patient med infektion eller tumör i framför allt lever-gallvägar, gastro-intestinalkanalen eller kvinnliga genitalia bör *Clostridium perfringens*-septikemi misstänkas. Adekvat antibiotika- och symptomatisk behandling bör inledas ofördröjligen eftersom mortaliteten vid denna åkomma är extremt hög. Tidig plasmaferes kan sannolikt vara livräddande i kombination med definitiv behandling.

Litteratur

- Bodey GP, Rodriguez S, Fainstein V, Elting LS. Clostridial bacteremia in cancer patients. A 12-year experience. *Cancer* 1991; 67: 1928-42.
- Becker RC, Giuliani M, Savege RA, Weick JK. Massive hemolysis in *Clostridium perfringens* infection. *J Surg Oncol* 1987; 35: 13-8.
- Mentzer RM, Golden GT, Chandler JG, Horsley JS. A comparative appraisal of emphysematous cholecystitis. *Am J Surg* 1975; 129: 10-5.
- Lorenz RW, Steffen HM. Emphysematous cholecystitis: diagnostic problems and differential diagnosis of gallbladder gas accumulations. *Hepatogastroenterology* 1990; 37: 103-6.
- May RE, Strong R. Acute emphysematous cholecystitis. *Br J Surg* 1971; 58: 453-8.
- Franksson C. Kirurgi. 2 uppl. Uppsala: Almqvist & Wiksell, 1985: 227-8.
- Kasper DL. Other clostridial infections. In: Braunwald, Isselbacher, Petersdorf, Wilson, Martin, Fauci, eds. *Harrison's Principles of internal medicine*. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 1987: 563-7.
- Mahn E, Dantuono LM. Postabortal septicoxemia due to *Clostridium welchii*. 75 cases from Maternity Hospital, Santiago, Chile. *Am J Obstet Gynecol* 1955; 70: 604-10.
- Bennett JM, Healey PJM. Spherocytic hemolytic anemia and acute cholecystitis caused by *Clostridium welchii*. *N Engl J Med* 1963; 268: 1070-2.
- Mera CL, Freedman MH. *Clostridium* liver abscess and massive hemolysis. *Clin Pediatr (Phila)* 1984; 23: 126-7.
- Alvarez-Elcoro S, Sifuentes-Osorio J. *Clostridium perfringens* bacteremia in prosthetic valve endocarditis. *Arch Intern Med* 1984; 144: 849-50.
- Tsai IK, Yen MY, Ho IC, Yu KW, Liu CY, Cheng DL. *Clostridium perfringens* septicemia with massive hemolysis. *Scand J Infect Dis* 1989; 21: 467-71.

- Craven CM. Fatal *Clostridium perfringens* septicemia associated with gastrointestinal arteriovenous malformations (vascular ectasias). *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 534-5.
- Klein HH, Kunze E, Hintze G, Kreuzer H. *Clostridium perfringens*-Sepsis mit ausgeprägter Hemolyse. *Med Klin* 1988; 83: 274-7.
- Rogstad B, Ritland S, Lunde S, Hagen AG. *Clostridium perfringens* septicemia with massive hemolysis. *Infection* 1993; 21: 54-6.
- Hübl 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: 145-7.
- Clarke LE, Diekmann-Guiroy B, McNamee W, Java DJ, Weiss SM. Enteritis necroticans with midgut necrosis caused by *Clostridium perfringens*. *Arch Surg* 1994; 129: 557-60.
- Bartlett JG. Gas gangrene (other clostridium-associated diseases). In: Mandell, Douglas, Bennett, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Third ed. New York: Churchill Livingstone, 1990: 1850-60.
- Stegmayr B, Berséus O, Björnsell-Östling E, Wirell M. Plasma exchange in patients with severe consumption coagulopathy and acute renal failure. *Transfusion Science* 1990; 11: 271-7.
- Fredlund H, Berséus O, Björnsell-Östling E, Filbey D. A retrospective study of acute plasma exchange in severe intravascular hemolysis. *Eur J Haematol* 1989; 43: 259-61.

En fullständig litteraturförteckning kan erhållas från Patrik Gille-Johnson, Infektionskliniken, Danderyds sjukhus, 182 88 Danderyd.