

Bakteriemi med C perfringens – ovanligt men livshotande tillstånd

Åsa Lindberg, ST-läkare, medicinkliniken, Hallands sjukhus, Halmstad
 ● asa.lindberg@regionhalland.se

Daniel Wide, överläkare, infektionskliniken; Hallands sjukhus

Clostridium perfringens är en bakterie med potential att orsaka flera typer av allvarliga infektioner. Vid bakteriemi kan bakteriens toxinproduktion orsaka ett fulminant sjukdomsförlopp med uttalad hemolys och sepsis. Detta tillstånd är ovanligt, och i den engelskspråkiga litteraturen finns omkring 50 fall publicerade mellan 1990 och 2014 [1-6]. I svensk litteratur har vi hittat två tidigare beskrivna fall. I Läkartidningen beskrevs 1996 en patient med emfysematos kolekycit och under 2018 har det i tidskriften *Infektionsläkaren* publicerats en fallbeskrivning, där gasbildning i lever och mjälte möjligen indikerar att infektionsfokus även här kan ha varit i samma region. Båda fallen hade ett snabbt förlopp med dödlig utgång [7, 8]. Vi beskriver här ett fall med en kvinna som inkom med feber och buksmärter och snabbt avled i en bild av septisk chock och massiv hemolys.

FALLBESKRIVNING

En 67-årig tidigare frisk kvinna kom med ambulans till akuten en tidig morgon. Patienten och hennes man hade 1,5 vecka dessförinnan kommit hem från en resa i Japan. Patienten hade insjuknat med feber och allmän sjukdomskänsla knappt 2 dygn före ankomsten till akutmottagningen. De sista 12 timmarna hade hon försämrats med buksmärta, kräkningar, diarréer och feber med frossbrytningar. Maken uppvisade inga infektionssymtom. När ambulansen anlände till patienten var saturationen på luft 87 procent, andningsfrekvensen 38/minut, blodtrycket 125/80 mm Hg, pulsen 107/minut och temperaturen 40,7 °C. Under behandling med 2 l syrgas/minut, infusion av 1 000 ml Ringer-acetat och 1 g paracetamol stabiliserades vitalparametrarna under transporten in till sjukhus. Hyperglykemi med ett blodsocker över 25 mmol/l uppmättes i ambulansen. Patienten hade ingen känd diabetes.

När ambulansen anlände till akutmottagningen en timme senare var saturationen 94 procent med 2 l syrgas/minut, andningsfrekvensen 34/minut, blodtrycket 138/100 mm Hg, pulsen 106/minut och temperaturen 40,2 °C. I status sågs varken petekier, nackstelhet eller ikterus. Hjärta och lungor auskultades utan anmärkning. Buken palperades mjuk, oöm och utan resistens och med sparsamma tarm ljud. Man såg inga tecken på ketoacidosis i arteriell blodgas, men fortsatt hyperglykemi med blodsocker 32 mmol/l; patienten ordinerades därför mer vätska och snabbverkande insulin. Vitalparametrarna förbättrades ytterligare och hon lades in på infektionsklinik där hon erhöll piperacillin/tazobaktam 4 g intravenöst. Eftersom patienten inte lyckats tömma blåsan sattes en urinkateter. I katetern tömde sig 600 ml mörkröd urin utan koagler. Venösa blodprov från akutmottagningen uppvisade hemolys, vilket omöjliggjorde de flesta analyser. För-

nyad provtagning försvarades av läckage från blodkärlen vid försök till venpunktion. Patienten försämrades nu snabbt, med sjunkande blodtryck, buksmärter och tilltagande konfusion.

Hon överfördes till intensivvårdsavdelning, där hon omedelbart intuberades, fick ytterligare vätskebehandling och noradrenalin. Venösa prov visade återigen hemolys, men i arteriella blodgaser sågs sjunkande hemoglobinvärde. På två timmar hade Hb sjunkit från 97 till 61 g/l. Patienten fick transfusion med flera enheter erythrocyter och trombocyter. Situationen förvärrades med asystoli, som kunde hävas. Efter 5 minuter fick hon återigen asystoli och hon avled, 3 timmar och 10 minuter efter ankomsten till akuten.

På grund av hemolys kunde endast följande venösa prov analyseras: LPK $9,7 \times 10^9/l$, APTT 42 s, PK(INR) 1,2 och HbA_{1c} 93 mmol/mol, se Tabell 1. Blodutstryk var utan schistocyter, däremot utselöts TTP (trombotisk trombocytopen purpura). Sju timmar efter provtagning larmade de två anaeroba blododlingsflaskorna, och växt av grampositiva stavar sågs. Senare konstaterades växt av C perfringens i tre av fyra blododlingsflaskor och *Escherichia coli* i samtliga fyra flaskor. Obduktion visade generell autolys i inre organ. Man såg en lätt väggförtjockad gallblåsa med multipla små konkrement, men i övrigt inget avvikande i gallvägar. I höger leverlob noterades ett 4 × 8 cm stort nekrotiskt område, där mikroskopi visade bild som vid delvis abscederande inflammation.

DISKUSSION

Clostridium perfringens. Släktet *Clostridium* innehåller fler än 200 arter, varav C tetani, C botulinum, C dif-

HUVUDBUDSKAP

- *Clostridium perfringens* är en grampositiv anaerob stavbakterie som är vanligt förekommande i vår omgivning och ofta återfinns i tarmen hos människa.
- Bakterierna kan bilda ett antal betydelsefulla toxiner och orsaka flera olika allvarliga sjukdomstillstånd.
- Bakteriemi med C perfringens är ett ovanligt och potentiellt livshotande tillstånd, där massiv hemolys och septisk chock snabbt kan utvecklas. Mortaliteten är i dessa fall mycket hög.
- Vid tecken på infektion och samtidig hemolys bör infektion med C perfringens övervägas och behandling med betalaktamantibiotika i kombination med klindamycin eller metronidazol påbörjas snarast.
- Behandlingen är, förutom antibiotika, blodtransfusion och understödjande av sviktande vitalfunktioner samt om möjligt avlägsnande eller dränage av infektionsfokus.

TABELL 1. Översikt över labbvärden vid ankomsten.

Prov	Uppmätt värde	Referensintervall
● B-glukos	32 mmol/l	(4,0–6,0 mmol/l)
● Kapillärt CRP	> 200 g/l	(< 5 g/l)
● vB-hemoglobin	97 g/l	(117–153 g/l)
● vB-laktat	5,1 mmol/l	(0,5–2,5 mmol/l)
● vB-bikarbonat	16	(22–27 mmol/l)
● vB-kalium	6,6 mmol/l	(3,5–5,0 mmol/l)
● vB-natrium	125 mmol/l	(137–145 mmol/l)
● LPK	$9,7 \times 10^9 /l$	($3,5–8,8 \times 10^9 /l$)
● P-APTT	42 s	(28–42 s)
● P-PK(INR)	1,2	(0,9–1,2)
● B-HbA _{1c}	93 mmol/mol	(31–45 mmol/mol)

»Vid två genomgångar av publicerade fall noterades att förloppet vid hemolys ofta varit dramatiskt, med en medianöverlevnad på endast 8 respektive 9,7 timmar efter ankomst till sjukhus.«

ficile och C perfringens är välkända. De är grampositiva, sporbildande, stavformade bakterier och kan bilda ett stort antal toxiner, som på olika sätt har betydelse vid infektioner hos människa. De växer framför allt anaerobt, men vissa arter, som C perfringens, är syretoleranta. C perfringens förekommer globalt i naturen, men återfinns också ofta som en del av tarmens normalflora och ibland i vaginalfloran. Bakterien kan orsaka hud- och mjukdelsinfektioner, av vilka gasbrand är den mest kända, men även matförgiftning samt bukinfektioner utgående från tarm, lever eller gallvägar, till exempel leverabscess, gangränös kolecystit och divertikulit [2, 10]. Dess gasbildande förmåga är välkänd och den kan orsaka både ytligare och djupa infektioner. Gasgangrän kan orsakas av olika typer av Clostridium, men C perfringens är den vanligaste. Gasgangrän uppstår oftast vid penetrerande trauma då såret kontamineras av sporer från jord. C perfringens indelas i olika typer baserat på bakteriestammarnas toxinproduktion. Alla stammar producerar alfatoxin, som hydrolyserar fosfolipider i cellmembran [10]. Toxiner producerade av C perfringens bidrar också till utveckling av disseminerad intravasal koagulation (DIC), ökad vaskulär permeabilitet och aggregation av trombocyter [2].

Bakteriemi med C perfringens. Bakteriemi med C perfringens är ett relativt ovanligt tillstånd. Amerikanska data från 2007 har visat att Clostridium är det näst

vanligaste fyndet i anaeroba blododlingar efter Bacteroides, och inom Clostridium dominerar C perfringens [12]. Data från Halland visar att även här är Bacteroides vanligast i anaeroba blododlingar, därefter kommer Clostridium [opubl data; 2018]. De viktigaste riskfaktorerna för infektion med C perfringens är bland annat njursvikt, immunsuppression, diabetes och malign sjukdom (framför allt gastrointestinala tumörer) [11, 12]. Värt att notera är att diabetes inte bara är en riskfaktor för infektion med C perfringens utan även för att utveckla leverabscess [13]. Vid genomgång av fall med hemolys orsakade av C perfringens saknas dock underliggande riskfaktorer hos omkring 40 procent av patienterna [1, 14].

Mortaliteten är hög vid bakteriemi med C perfringens, och har angetts till mellan 27 och 44 procent [12]. Variationen i mortalitet kan möjligen till viss del förklaras av varierande förekomst av andra svåra sjukdomar i de olika patientmaterialen. Hur ofta uttalad hemolys förekommer vid bakteriemi med C perfringens är oklart; i två mindre patientmaterial verkar förekomsten vara 3 procent respektive minst 33 procent [15, 16]. Bland fall med hemolys har mortaliteten varit så hög som 74–80 procent. Vid två genomgångar av publicerade fall noterades att förloppet vid hemolys ofta varit dramatiskt, med en medianöverlevnad på endast 8 respektive 9,7 timmar efter ankomst till sjukhus. Infektionsfokus var i 45 procent av fallen beläget i lever/gallvägar och okänt hos 27,5 procent; därefter följde intestinalt/abdominellt respektive relaterat till gynekologiska/obstetriska tillstånd [1, 14].

Hemolytisk anemi kan ses vid ett antal olika sjukdomstillstånd såsom TTP, eklampsi, blodtransfusionsreaktioner, paroxysmal nokturnal hemoglobinuri, paroxysmal kall hemoglobinuri, skov av sicklecellanemi vid infektion, hemolys vid ormbett samt allvarliga brännskador, se Fakta 1. Andra infektionstillstånd associerade med hemolys är malaria, bartonellos, babesios, hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) samt sepsis med DIC [17, 2]. Infektion med C perfringens torde dock vara det mest allvarliga tillståndet, och behandling bör påbörjas snarast när misstanken väckts.

C perfringens-stammar är vanligen känsliga för ett flertal olika antibiotika, såsom penicilliner, cefalosporiner, karbapenemer, klindamycin, metronidazol och vankomycin. Bensylpenicillin har angetts som förstahandsvalet. Det finns dock experimentella data som indikerar att bland annat klindamycin och metronidazol snabbare kan reducera alfatoxinaktiviteten [19]. I en genomgång av publicerade fall med hemolys och bakteriemi var också kombinationen bensylpenicillin-klindamycin associerad med bättre överlevnad jämfört med andra antibiotikaregimer. Man såg även en signifikant ökad överlevnad hos patienter som genomgick ingrepp för att avlägsna eller dränera ett infektionsfokus. Hyperbar syrgasbehandling har använts vid infektioner med C perfringens och tros både kunna minska bakterietillväxten och toxinaktiviteten. Tillräcklig evidens för att rekommendera detta saknas emellertid i dag [1].

KONKLUSTON

Vi har här beskrivit ett fall med en patient utan tidigare känd sjukdom, som drabbades av en fulminant sepsis med massiv intravasal hemolys till följd av

bakteriemi med C perfringens. Fokus för infektionen var sannolikt en leverabscess. Patientens hyperglykemi och ett högt HbA_{1c}-värde styrker att hon hade en oupptäckt diabetes. Detta utgör en riskfaktor för leverabscess i allmänhet och C perfringens-infektion i synnerhet. Det snabba förloppet är typiskt för sepsis orsakad av C perfringens. Patientens hyperkalemi kan förklaras av hemolys, vilken var etablerad redan före ankomsten till sjukhuset. Den relativa kaliumbrist som patienten borde haft med tanke på hyperglykemin maskerade således av kaliumöverskottet orsakat av hemolysen. Teoretiskt kan man tänka sig att hemolys skulle ge ett falskt för högt Hb, med tanke på att det orsakar större mängd fritt hemoglobin i plasma, och att erytrocytvolymfractionen (EVF) därför eventuellt skulle vara en bättre mätmetod. I det här fallet kunde EVF inte analyseras på grund av den massiva hemolysen. Studier har visat att mätfelet för Hb vid hemolys är så pass litet att det är inom felmarginalen, och EVF behöver därför inte mätas [20]. Om patientens tillstånd hade stabiliserats hade det varit möjligt att genomföra en datortomografi av buken, och om gas hade hittats i levern kunde Clostridium-infektion ha misstänkts innan blododlingssvaren anlände.

Vid tecken på infektion med samtidig hemolys bör bakteriemi med C perfringens misstänkta och antibiotikabehandling påbörjas snarast. I det aktuella fallet hade valet av antibiotika sannolikt ingen betydelse för utgången, men om C perfringens misstänks föreslår vi dock i första hand empirisk behandling med ett betalaktamantibiotikum med gramnegativ effekt i kombination med ett medel mot anaeroba bakterier i form av klindamycin eller metronidazol. Motivering till detta är dels att den underliggande infektionen ofta är polymikrobiell, dels att klindamycin och metronidazol således verkar kunna ha god effekt mot toxinaktiviteten. Den mot bukinfektioner vanligt fö-

»Utöver antibiotikabehandling är det viktigt att infektionsfokus lokaliserar och skyndsamt dräneras eller avlägsnas kirurgiskt, trots pågående hemolys.«

rekommenderade kombinationen cefotaxim och metronidazol borde därmed vara en adekvat behandling. Utöver antibiotikabehandling är det viktigt att infektionsfokus lokaliserar och skyndsamt dräneras eller avlägsnas kirurgiskt, trots pågående hemolys. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2019;116:FDED

REFERENSER

- Simon TG, Bradley J, Jones A, et al. Massive intravascular hemolysis from Clostridium perfringens septicemia: a review. *J Intensive Care Med*. 2014;29(6):327-33.
- Hashiba M, Tomino A, Takenaka N, et al. Clostridium perfringens infection in a febrile patient with severe hemolytic anemia. *Am J Case Rep*. 2016;17:219-23.
- García Carretero R, Romero Brugera M, Vazquez-Gomez O, et al. Massive haemolysis, gas-forming liver abscess and sepsis due to Clostridium perfringens bacteraemia. *BMJ Case Rep*. Epub 25 nov 2016. doi: 10.1136/bcr-2016-218014.
- Lim AG, Rudd KE, Halliday M, et al. Hepatic abscess-associated clostridial bacteraemia presenting with intravascular haemolysis and severe hypertension. *BMJ Case Rep*. Epub 26 jan 2016. doi: 10.1136/bcr-2015-213253.
- Rives C, Chaudhari D, Swenson J, et al. Clostridium perfringens liver abscess complicated by bacteremia. *Endoscopy*. 2015;47(Suppl 1 UCTN):E457.
- Eltawansy SA, Merchant C, Atluri P, et al. Multi-organ failure secondary to a Clostridium perfringens gas-eous liver abscess following a self-limited episode of acute gastroenteritis. *Am J Case Rep*. 2015;16:182-6.
- Gille-Johnson P. Gangränutveckling gav dödlig hemolys. *Läkartidningen*. 1996;93(8):686-9.
- Koiliias G, Wagner S. Sepsis med massiv hemolys (Clostridium perfringens). *Infektionsläkaren*. 2018;1:29-30.
- Lassmann B, Gustafson DR, Wood CM, et al. Reemergence of anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2007;44(7):895-900.
- Onderdonk AB, Garrett WS. Gas gangrene and other clostridium-associated diseases (Chapter 248). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2017. p. 2768-72.
- Leal J, Gregson DB, Ross T, et al. Epidemiology of Clostridium species bacteremia in Calgary, Canada, 2000-2006. *J Infect*. 2008;57(3):198-203.
- Yang CC, Hsu PC, Chang HJ, et al. Clinical significance and outcomes of Clostridium perfringens bacteremia - a 10-year experience at a tertiary care hospital. *Int J Infect Dis*. 2013;17(11):e955-60.
- Lok KH, Li KF, Li KK, et al. Pyogenic liver abscess: clinical profile, microbiological characteristics, and management in a Hong Kong hospital. *J Microbiol Immunol Infect*. 2008;41(6):483-90.
- van Bunderen CC, Bommers MK, Westorp E, et al. Clostridium perfringens septicemia with massive intravascular haemolysis: a case report and review of the literature. *Neth J Med*. 2010;68(9):343-6.
- Shindo Y, Dobashi Y, Sakai T, et al. Epidemiological and pathobiological profiles of Clostridium perfringens infections: review of consecutive series of 33 cases over a 13-year period. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(1):569-77.
- Caya JG, Truant AL. Clostridial bacteremia in the non-infant pediatric population: a report of two cases and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(3):291-8.
- Janusinfo. Stockholms läns landsting. Anemi - hemolytisk. 22 sep 2017 [citerat 29 jan 2018]. <https://www.janusinfo.se/behandling/akutintermicin/hematologi/hematologi/anemihemolytisk.5304d30c161295452456b6f6.html>
- Watt J, Amini A, Mosier J, et al. Treatment of severe hemolytic anemia caused of clostridium perfringens sepsis in a liver transplant recipient. *Surg Infect (Larchmt)*. 2012;13(1):60-2.
- Stevens DL, Maier KA, Mitten JE. Effect of antibiotics on toxin production and viability of Clostridium perfringens. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987;31(2):213-8.
- Adamzik M, Hamburger T, Petrat F, et al. Free hemoglobin concentration in severe sepsis: methods of measurement and prediction of outcome. *Crit Care*. 2012;16(4):R125.

SUMMARY

Sepsis with intravascular hemolysis caused by *Clostridium perfringens*

Clostridium perfringens is a gram-positive anaerobic rod commonly found in our natural environment as well as in human intestinal and vaginal microflora. Due to its production of several toxins it may cause numerous infections of varying degrees of severity. Bacteremia, albeit uncommon, is potentially lethal owing to the disruption of red blood cells leading to hemolysis and septic shock in which mortality is very high. Immunosuppression, malignancy and diabetes are the most common risk factors for developing bacteremia induced by *C. perfringens*.

The most effective treatment is most likely a combination of a beta-lactam antibiotic and clindamycin or metronidazole and, if possible, surgical drainage.

This case study presents a female 67-year old patient with undiagnosed diabetes who developed septic shock with massive intravascular hemolysis caused by *C. perfringens*. The status of the patient was rapidly deteriorating and death followed three hours after her arrival at the emergency department. An autopsy was performed during which a liver abscess was discovered and assessed to be the source of infection. Diabetes is a well-known risk factor for both liver abscess and *C. perfringens* infection.

Conclusively it can be stated that the combination of hemolysis and infection should lead to consideration of *C. perfringens* as the possible pathogen and thus immediate suitable antibiotic treatment must ensue.