

Infección mortal por *Clostridium perfringens* con hemólisis tras quimioterapia en un adolescente

A fatal Clostridium perfringens infection with hemolysis after chemotherapy in an adolescent

Dr. Musa G. Kukul^a, Dra. Kısmet Ciki^a, Dra. Eda Karadag-Oncel^b, Dr. Ali B. Cengiz^b, Dr. Baris Kuskonmaz^c, Dra. Betul Tavil^c y Dr. Selman Kesici^d

RESUMEN

La gangrena gaseosa, o mionecrosis clostridial, es una de las enfermedades infecciosas más graves, y se caracteriza por la rápida y progresiva destrucción de los tejidos blandos profundos y la producción de gas dentro de los tejidos. Presentamos un caso de gangrena gaseosa espontánea mortal causada por *Clostridium perfringens* en un paciente con leucemia linfocítica aguda durante la fase de quimioterapia de inducción de la remisión.

Palabras clave: gangrena gaseosa, niño, niña, hemólisis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e92>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.e92>

Cómo citar: Kukul MG, Ciki K, Karadag-Oncel E, et al. Infección mortal por *Clostridium perfringens* con hemólisis tras quimioterapia en un adolescente. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):e92-e95.

INTRODUCCIÓN

El género *Clostridium* está formado por bacilos grampositivos formadores de esporas, responsables del 10% de las infecciones por anaerobios con una amplia variedad de focos infecciosos. Se han descrito varias

especies (*C. perfringens*, *C. novyi*, *C. septicum*, *C. bifermentans*, *C. sordellii*, etc.), entre las cuales la *C. perfringens* se ha identificado como la causa más frecuente de gangrena gaseosa.^{1,2}

Las especies de *Clostridium* están presentes en la microflora intestinal y vaginal habituales, y en el suelo. La gran mayoría de las infecciones por clostridios son de origen endógeno. Incluso aquellas que resultan de traumatismos y contaminación de una herida con organismos extraños normalmente involucran a la especie *C. perfringens* u otras provenientes de la microflora endógena, en especial del intestino.^{1,3}

Algunas infecciones por *C. perfringens* son celulitis, fascitis necrosante y mionecrosis grave (gangrena gaseosa). La mionecrosis por *Clostridium* puede ocurrir en ausencia de una herida traumática, lo que se denomina mionecrosis espontánea, y es causada por la diseminación bacteriémica de *C. perfringens* o de *C. septicum* en el músculo. En la mionecrosis espontánea, la fuente de bacterias es, en general, el intestino, y los factores habituales de predisposición son las lesiones en la mucosa de los intestinos o las úlceras producidas por la quimioterapia citotóxica.¹⁻³

La mionecrosis por *Clostridium* es poco frecuente, y la tasa de mortalidad alcanza el 90% con tratamiento precoz e intensivo, especialmente en los pacientes que presentan neoplasias subyacentes, inmunosupresión y neutropenia.^{1,4} El pronóstico de supervivencia está estrechamente relacionado con la gravedad de la enfermedad y el enfoque terapéutico inmediato. Si el tratamiento quirúrgico se demora, la muerte es inevitable.^{1,2} Presentamos un caso mortal de mionecrosis por *Clostridium* con hemólisis tras infección por *C. perfringens* en un adolescente con leucemia linfocítica aguda (LLA).

Caso clínico

Un joven de 17 años ingresó con agotamiento y epistaxis espontánea. La exploración

- Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Hacettepe. Turquía.
- Departamento de Pediatría, División de Enfermedades Pediátricas Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad Hacettepe. Turquía.
- Departamento de Pediatría, Hematología Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad Hacettepe. Turquía.
- Departamento de Pediatría, Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Facultad de Medicina, Universidad Hacettepe. Turquía.

Correspondencia:

Dra. Eda Karadag-Oncel: dredakaradag@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 28-6-2016

Aceptado: 20-10-2016

física reveló hepatoesplenomegalia, y sus resultados de laboratorio mostraron anemia moderada, hiperleucocitosis y trombocitopenia (hemoglobina: 10,6 g/dl, fórmula leucocítica: 404 900/mm³ y trombocitos: 52 000/mm³). La biopsia de médula ósea reveló LLA; se requirieron dos leucocitaféresis y se inició la quimioterapia.

El día 11 de la quimioterapia, el joven comenzó a sentir un dolor abdominal intenso y, poco después, se quejó de dolor en las piernas, en la cara dorsal del muslo. La palpación en el abdomen le producía dolor y las extremidades inferiores estaban edematosas y extremadamente sensibles; sin embargo, el pulso podía palparse y no había crepitación, cambio de color ni eritema. Los análisis de laboratorio mostraron pancitopenia, y los resultados del análisis bioquímico de la sangre fueron normales. No había signos de infección, como fiebre, ni aumento de la proteína C reactiva. La ecografía abdominal fue normal, sin resultados específicos que sugirieran enterocolitis neutropénica ni otra patología abdominal.

El dolor persistió durante 6 horas, y luego el paciente mostró alteraciones del estado mental y poco a poco dejó de responder. La exploración física era indicativa de choque, extremidades frías y pálidas, y pulso filiforme. Después de obtener cultivos de sangre se inició tratamiento empírico con meropenem y vancomicina. Se lo intubó, se le administró de inmediato líquido intravenoso y un cardiotónico, y se lo transfirió a la unidad de cuidados intensivos. Se observó

crepitación en la pierna derecha, en la parte dorsolateral del muslo. Ante la posibilidad de que hubiera una fascitis necrosante y gangrena gaseosa, se añadió clindamicina. Los resultados de laboratorio revelaron pancitopenia y avance de la anemia, lo que sugirió una hemólisis masiva (hemoglobina: 2,8 g/dl, fórmula leucocitaria: 600/mm³ y trombocitos: 16 000/mm³). Se le hicieron transfusiones de hemoderivados. Los resultados radiológicos mostraron grandes cantidades de gas subcutáneo e intramuscular (Figura 1), y se consultó a un cirujano ortopédico.

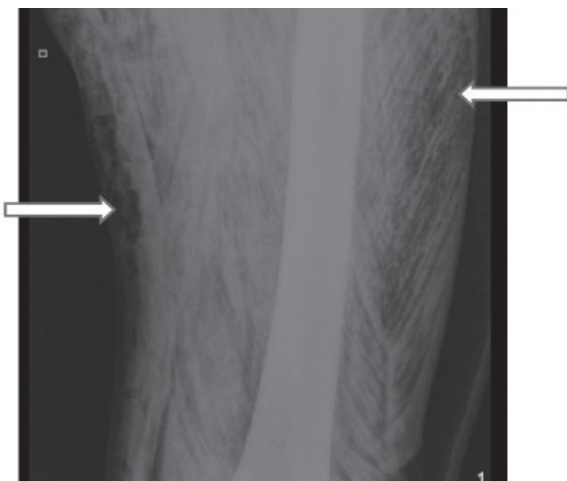
En cuestión de minutos, hizo un paro cardíaco. Se aplicó reanimación cardiopulmonar sin éxito, y el paciente murió. Los resultados de los cultivos estuvieron después de su muerte. En un hemocultivo para aerobios se aisló *Escherichia coli*, mientras que el cultivo obtenido en condiciones anaeróbicas por aspiración de líquidos del músculo cuadrado reveló *C. perfringens*.

DISCUSIÓN

Clostridium perfringens es un bacilo anaerobio grampositivo que se encuentra en el suelo y en la flora habitual de la piel y los intestinos. Rara vez es causa de bacteriemia y sepsis. Las esporas de clostridio se adquieren por traumatismos o heridas quirúrgicas. *C. perfringens* es la causa principal de gangrena gaseosa después de un traumatismo.² *C. septicum* es la causa habitual de gangrena gaseosa espontánea, que ocurre en huéspedes inmunodeprimidos, en especial en pacientes que están recibiendo quimioterapia. Además de los pacientes con neutropenia adquirida, también están en situación de riesgo los pacientes con neutropenia cíclica y congénita, especialmente como consecuencia de un foco abdominal, con un riesgo aun mayor si hay alteraciones en la barrera mucosa.²

En nuestro caso, la fuente probable de la infección por *C. perfringens* es el tubo digestivo, con posibles filtraciones en la mucosa del intestino, lo que permitió la rápida diseminación en el torrente sanguíneo. Hasta la fecha, varios casos han abordado el aparato digestivo como fuente de infección. En muchos informes, la inmunodeficiencia generada por la quimioterapia intensa aparece como la más notable. Los efectos citotóxicos de los antineoplásicos en el aparato digestivo crean un portal de entrada al torrente sanguíneo. La penetración bacteriana a través de la barrera mucosa deficiente durante la neutropenia origina una cantidad importante de infecciones en el torrente sanguíneo.

FIGURA 1. Radiografía del muslo de un niño con gangrena gaseosa y grandes cantidades de gas subcutáneo e intramuscular (flechas)



Las infecciones por *C. perfringens* se asocian con una amplia variedad de enfermedades, desde gastroenteritis autolimitada hasta gangrena gaseosa potencialmente mortal. La mionecrosis clostridial, conocida también como gangrena gaseosa, es una enfermedad rara y devastadora que requiere antibioticoterapia y desbridamiento quirúrgico urgentes. El desbridamiento quirúrgico precoz es fundamental, dado que las concentraciones de los antibióticos no alcanzan los valores óptimos dentro del tejido necrótico. Los tratamientos estándar son la penicilina y la clindamicina.¹

Hasta donde sabemos, solo se notificaron cuatro casos de gangrena gaseosa debida a infección por *C. perfringens* en el grupo etario pediátrico: tres de los pacientes sufrían de leucemia linfocítica aguda, como en el caso de nuestro paciente, y el otro padecía linfoma no hodgkiniano.³⁻⁵ En la *Tabla 1*, se muestran los hallazgos clínicos y el desenlace de cada uno de estos pacientes.

Dado que a menudo el diagnóstico se demora, la gangrena gaseosa espontánea conlleva una alta mortalidad. Antes de que los médicos puedan reconocerla, con frecuencia el cuadro clínico ha avanzado a un estadio tal que la bacteriemia y la septicemia ya se han desarrollado. En presencia de dolor abdominal intenso o dolor en las extremidades sin causa específica en pacientes inmunosuprimidos, una tomografía computarizada puede resultar útil para hacer un diagnóstico precoz de la gangrena gaseosa.⁵ En nuestro caso, los signos de dolor abdominal y dolor de extremidades inferiores con los que se presentó el paciente fueron seguidos de inmediato por descompensación hemodinámica. Se administró el tratamiento indicado con antibióticos; sin embargo, dado el rápido deterioro de su estado, no pudo realizarse una intervención quirúrgica.

En nuestro paciente, el aislamiento de *E. coli* en el hemocultivo para aerobios también se

Tabla 1. Resumen de los casos de gangrena gaseosa espontánea por *Clostridium perfringens* en el grupo etario de pediatría

Referencias	Minutti et al. ³	Temple et al. ⁴	Temple et al. ⁴	Dontchos et al. ⁵	Nuestro caso
Edad en años/sexo	7/M	16/M	18/M	14/F	17/M
Enfermedad preexistente	LLA (durante la inducción de la remisión)	LLA (durante la quimioterapia de inducción tras la primera recaída)	LNH (después de la quimioterapia de reinducción tras la primera recaída)	LLA (durante la inducción de la remisión)	LLA (durante la inducción de la remisión)
Síntomas	Dolor en las piernas	Dolor en los muslos	Fiebre neutropénica y dolor en las pantorrillas	Dolor en las piernas y caderas	Dolor abdominal, dolor en las piernas
Exploración física con anomalías al momento del ingreso	Fiebre baja	Sensibilidad, tumefacción y crepitación en los muslos	Sensibilidad y tumefacción en los muslos	Sensibilidad y tumefacción en los muslos	Sensibilidad y tumefacción en los muslos
Hemólisis concomitante	No	No	No	No	Sí
Antibióticos administrados	Cefazolina, ceftazidima, gentamicina (para la fiebre neutropénica), luego se agregaron piperacilina y clindamicina	Cefepime, clindamicina, gentamicina	Cefepime, clindamicina, gentamicina	Ceftazidima, gentamicina	Meropenem, clindamicina, vancomicina
Cirugía	Durante el desbridamiento.	Desarticulación de la cadera izquierda	Amputación por encima de la rodilla	Desbridamiento extenso seguido de amputación bilateral por encima de la rodilla	No pudo hacerse debido a la situación hemodinámica
Desenlace	Murió en el término de las primeras horas	Murió, 18 horas después	Sobrevivió	Sobrevivió	Murió, 6 horas después

M: masculino; F: femenino; LLA: leucemia linfocítica aguda; LNH: linfoma no hodgkiniano.

consideró coinfección con *C. perfringens*; estos microorganismos provienen de la flora intestinal como consecuencia de una barrera mucosa deficiente que permite su filtración.

Según los informes, la mortalidad por bacteriemia causada por *C. perfringens* es del 54% en el grupo etario pediátrico.⁶ En un estudio en el que participaron 40 pacientes adultos, la tasa de mortalidad y la mediana del tiempo transcurrido hasta su muerte fueron del 80% al cabo de 8 horas cuando había hemólisis.⁷ En otro estudio realizado en 50 pacientes, se informó una tasa de mortalidad del 74%, mientras que la mediana del tiempo transcurrido hasta la muerte fue de 9,7 horas en los casos de septicemia por *C. perfringens* complicada con hemólisis.⁸ La hemólisis masiva intravascular es una complicación muy conocida que se presenta en el 15% de los casos de bacteriemia por *C. perfringens*, y se informa una mortalidad del 90% en el grupo etario pediátrico.⁹ La toxina alfa (fosfolipasa C) rompe la membrana de los eritrocitos hidrolizando la esfingomielina y la lecitina. También lisa leucocitos, plaquetas, células endoteliales y las membranas plasmáticas de las células musculares.^{6,9} Tiene un rol importante en la hemólisis asociada con *C. perfringens*. En nuestro paciente, la bacteriemia inducida por *C. perfringens* posiblemente haya resultado en una hemólisis masiva intravascular, y el nivel de hemoglobina disminuyó con rapidez. Se hicieron transfusiones intensivas y se administró tratamiento con cardiotónicos. Lamentablemente, su estado empeoró y el paciente murió después de un paro cardíaco, sin responder a los protocolos de reanimación cardiopulmonar avanzada.

En el caso de pacientes neutropénicos con dolores muy intensos sin explicación, debe tenerse presente el diagnóstico de gangrena gaseosa. Incluso con un diagnóstico y tratamiento precoces, quizás no pueda evitarse su morbimortalidad. La alta tasa de mortalidad se debe en parte a la hemólisis masiva intravascular que acompaña el cuadro, que es una complicación poco frecuente pero claramente descrita de septicemia por *C. perfringens* y es el probable desencadenante de la descompensación hemodinámica aguda. ■

REFERENCIAS

1. Bryant AE, Stevens DL. Clostridial myonecrosis: new insights in pathogenesis and management. *Curr Infect Dis Rep* 2010;12(5):383-91.
2. Stevens DL, Aldape MJ, Bryant AE. Life-threatening clostridial infections. *Anaerobe* 2012;18(2):254-9.
3. Minutti CZ, Immergluck LC, Schmidt ML. Spontaneous gas gangrene due to *Clostridium perfringens*. *Clin Infect Dis* 1999;28(1):159-60.
4. Temple AM, Thomas NJ. Gas gangrene secondary to *Clostridium perfringens* in pediatric oncology patients. *Pediatr Emerg Care* 2004;20(7):457-9.
5. Dontchos BN, Ricca R, Meehan JJ, Swanson JO. Spontaneous *Clostridium perfringens* myonecrosis: Case report, radiologic findings, and literature review. *Radiol Case Rep* 2015;8(3):806.
6. Stevens DL, Bryant AE. The role of clostridial toxins in the pathogenesis of gas gangrene. *Clin Infect Dis* 2002;35(Suppl1): S93-100.
7. van Bunderen CC, Bomers MK, Wesdorp E, Peerbooms P, 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.
8. Simon TG, Bradley J, Jones A, Carino G. Massive intravascular hemolysis from *Clostridium perfringens* septicemia: a review. *J Intensive Care Med* 2014;29(6):327-33.
9. 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.