

## A Rare Case of Fatal Sepsis due to *Clostridium perfringens* Um Caso Raro de Sépsis Fatal por *Clostridium perfringens*

Cátia Gorgulho<sup>1</sup> , Joana Freitas Ribeiro<sup>1</sup> , Débora Lopes<sup>2</sup> , Luís França<sup>2</sup>, Nuno Catorze<sup>2</sup> 

### Abstract:

*Clostridium perfringens* is a Gram-positive bacterium, a commensal of the human gastrointestinal flora, that can cause opportunistic infections such as gas gangrene and necrotizing enterocolitis.

We report the case of a 71-year-old man presenting with abdominal pain and septic shock with severe hemolysis. Laparotomy revealed hepatic necrosis, signs of poor perfusion of intra-abdominal organs and rectal emphysema. Despite organ support, the patient developed refractory shock, resulting in death within 24 hours. Blood cultures and peritoneal fluid cultures were positive for *Clostridium perfringens*.

*Clostridium perfringens* bacteremia is rare and associated with high mortality rates, reaching 70%-100% within hours when complicated by hemolysis, as observed in this case. This highlights the need for a high degree of suspicion, timely intervention, and consideration of new therapeutic approaches to reduce mortality.

**Keywords:** Clostridium Infections; Clostridium perfringens; Sepsis; Shock, Septic.

### Resumo:

*Clostridium perfringens* é uma bactéria Gram-positiva, comensal da flora gastrointestinal dos seres humanos que pode causar infeções oportunistas como gangrena gasosa e enterocolite necrotizante.

Relatamos o caso de um homem de 71 anos com quadro de dor abdominal e choque séptico com hemólise severa, submetido a laparotomia constatando-se necrose hepática, sinais de má perfusão dos órgãos intra-abdominais e enfisema retal. Apesar do suporte de órgão, apresentou choque refratário, culminando na morte em 24 horas. Hemoculturas e cultura de líquido peritoneal positivas para *Clostridium perfringens*.

A bacteriemia por *C. perfringens* é rara e está associada a altas taxas de mortalidade, podendo chegar a 70%-100% em horas, quando complicada de hemólise, como sucedeu no caso apresentado. Assim, sublinha-se a necessidade de

um alto grau de suspeição e intervenção atempada e uma reflexão sobre novas abordagens terapêuticas com vista à diminuição da mortalidade.

**Palavras-chave:** Choque Séptico; Clostridium perfringens; Infeções por Clostridium; Sépsis.

### Pontos-Chave

1. A produção de toxinas pelo *Clostridium perfringens*, especialmente a alfa-toxina, está associada a hemólise severa e alta mortalidade.
2. Os principais fatores de risco para bacteriemia a *Clostridium perfringens* são a idade avançada, diabetes mellitus, insuficiência renal e neoplasia.
3. Quando ocorre hemólise maciça, a mortalidade pode chegar a 100% em apenas algumas horas.
4. O tratamento da infeção por *Clostridium perfringens* inclui penicilina e clindamicina, assim como o desbridamento cirúrgico do tecido necrótico.
5. Dado o prognóstico geralmente fatal mesmo com a terapêutica padrão, é imperativo o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas direcionadas particularmente às toxinas.

### Introdução

*Clostridium perfringens* (*C. perfringens*) é uma bactéria Gram-positiva, anaeróbia, que faz parte da flora comensal do trato gastrointestinal dos seres humanos.<sup>1</sup>

Apesar de comensal, é um agente oportunista que pode causar infeções agudas gastrointestinais, desde um quadro simples e autolimitado de diarreia aguda até enterocolite necrotizante, mionecrose (também denominada gangrena gasosa), abscessos hepáticos, colecistite, pancreatite e endocardite.<sup>2,3</sup>

### Caso Clínico

O caso clínico retrata um homem de 71 anos, caucasiano, com história pessoal de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), com última hemoglobina glicada 2 meses antes de 9,6%, hipertensão arterial e dislipidemia, que recorreu ao Serviço de urgência (SU) por quadro com menos de 24 horas de evolução de dor abdominal tipo moimha localizada ao epigastro e hipocôndrio direito, e vômitos aquosos, incoercíveis, sem relação com a

<sup>1</sup>Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde do Médio Tejo, Hospital de Abrantes, Abrantes, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Medicina Intensiva, Unidade Local de Saúde do Médio Tejo, Hospital de Abrantes, Abrantes, Portugal

<https://doi.org/10.60591/crspmi.347>

alimentação, com menos de 24 horas de evolução. Ao exame objetivo, encontrava-se consciente e orientado, apirético (temperatura timpânica 36,5°C), eupneico em ar ambiente (com saturação de O<sub>2</sub> 98%), com uma pressão arterial (PA) de 125/75 mmHg, frequência cardíaca de 85 bpm e tempo de perfusão capilar inferior a 2 segundos, apresentando dor ligeira à palpação abdominal profunda em todos os quadrantes abdominais.

Os exames laboratoriais mostraram um aumento das enzimas hepáticas: aspartato aminotransferase (AST: 169 UI/L), gamaglutamiltransferase (GGT: 111 UI/L), bilirrubina total (1,4 mg/dL, com bilirrubina direta 0,68 mg/dL) e amilase (302 UI/L). Sem aumento significativo de parâmetros inflamatórios, com leucócitos 13 000/UL, neutrófilos: 10 610/UL e proteína C reativa (PCR) 0,06 mg/dL, e sem anemia (hemoglobina 15,4 g/dL). Foi medicado com analgésicos e teve alta após melhoria clínica em menos de 4 horas.

Menos de 12 horas após a alta, regressou ao SU por agravamento do quadro. Ao exame objetivo, encontrava-se prostrado, com perfil tensional hipotensivo (PA 92/45 mmHg, TA média 61 mmHg), frequência cardíaca 110 bpm, abdómen com sinais de irritação peritoneal. Novos exames laboratoriais mostraram aumento de parâmetros inflamatórios (leucócitos 21 610/UL, neutrófilos 19 840/UL, PCR 6,5 mg/dL) e lesão renal aguda (creatinina 1,7 mg/dL), com aumento de alanina aminotransferase (ALT: 301 U/L) e fosfatase alcalina (FA: 136 IU/L), mantendo hemoglobina normal (14,4 mg/dL). A amostra apresentava hemólise significativa, interferindo na determinação de AST, GGT, bilirrubina (total, direta e indireta) e lactato desidrogenase (LDH).

Gasimetricamente apresentava acidemia metabólica grave, com pH 7,26, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 13,5 mmol/L, pCO<sub>2</sub> 30 mmHg e lactato sérico 9,5 mmol/L.

Foi realizada uma tomografia axial computadorizada toraco-abdomino-pélvica que mostrava pneumoperitônio, sugerindo perfuração de diverticulite do cólon sigmóide, pneumoportia grave com áreas cavitadas e aparente necrose na periferia do lobo direito hepático.

Atendendo aos achados, o doente foi proposto para laparotomia exploradora que revelou sinais de má perfusão de todos órgãos intra-abdominais, presença de soluções de continuidade na superfície hepática (no lobo direito, duas com cerca de 2 cm cada e com 1 cm de profundidade; e na região posterior, uma solução de maiores dimensões ou confluência de várias, mais profundas), sugestivas de necrose hepática, com exsudado purulento perihepático, vesícula biliar com gangrena transmural focal e enfisema subseroso na parede do reto (com área de cerca de 3 cm), com hemoperitônio em pequena quantidade associado.

Foi realizada operação de Hartmann e colecistectomia, lavagem peritoneal e colocado dreno multitubular na região perihepática.

Durante a cirurgia, constatou-se agravamento da acidemia metabólica e hiperlactacidemia (valor máximo de lactato



**Figura 1:** Sinais intraoperatórios de necrose hepática com soluções de continuidade na sua superfície.

durante a cirurgia: 14 mmol/L), assim como descida do valor de hemoglobina, desproporcional às perdas hemáticas intra-operatórias contabilizadas. Hemodinamicamente, manteve perfil tensional hipotensivo, apresentando pressões arteriais médias (PAM) <60 mmHg, exigindo início de terapêutica vasopressora com noradrenalina. Todos os controlos analíticos colhidos sucessivamente apresentavam hemólise significativa, sendo impossível a interpretação dos resultados, com esfregaço de sangue periférico compatível com hemólise.

O doente foi admitido na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) no pós-operatório por choque séptico. A destacar disfunção cardiovascular com necessidade de suporte vasopressor com noradrenalina, disfunção renal a motivar início de técnica de substituição renal por acidemia metabólica refratária e anúria, e disfunção hematológica, com anemia grave com necessidade de suporte transfusional. A persistência de hemólise nas amostras colhidas, associada aos achados do esfregaço de sangue periférico e à ausência de perdas hemáticas visíveis, levantou como hipótese mais provável a de anemia hemolítica como causa da disfunção hematológica.

Iniciada antibioterapia com piperacilina/tazobactam, metronidazol e clindamicina.

Na Tabela 1 é possível observar a evolução dos resultados analíticos do doente.

Ao exame objetivo, destaca-se a evidente alteração da coloração cutânea distribuída pelo tronco, abdómen, membros inferiores e superiores, com aspeto marmoreado, pontuando 5 pontos na escala de Mottling (Figs. 2 e 3).

Apesar do suporte instituído, constatou-se um agravamento clínico progressivo e refratário, culminando em paragem cardiorrespiratória em menos de 20 horas após a admissão. Atendendo à refratariedade do quadro e ao



**Figura 2:** Alteração da coloração cutânea no abdômen e membro superior direito (Mottling score: 5).

prognóstico reservado a curto prazo, decidido, em equipa, não iniciar manobras de reanimação.

Os isolamentos microbiológicos revelaram, posteriormente, a presença de *C. perfringens* e *Klebsiella oxytoca* tanto nas hemoculturas como nas culturas de líquido peritoneal.

### Discussão

*C. perfringens* produz aproximadamente 20 tipos de toxinas, sendo classificado de A a G, com base no perfil de toxinas produzidas.<sup>1,4</sup>

De todas as toxinas produzidas, a alfa-toxina é a mais patogénica, conseguindo danificar a integridade estrutural da membrana dos eritrócitos através da atividade da fosfolipase, levando conseqüentemente a esferocitose e subsequente hemólise. Assim, além dos esferócitos, o esfregaço de sangue periférico pode mostrar células “fantasma”, ou seja, membranas remanescentes de eritrócitos que foram sujeitos a lise intravascular e, portanto, surgem como células vazias porque não contêm mais hemoglobina.<sup>2,5</sup>

**Table 1:** Cases infected with *Citrobacter braakii* reported in PubMed from 2000 to 2023.

Exames laboratoriais	1ª vinda ao SU	2ª vinda ao SU	Admissão no UCI	4h após admissão UCI	Valores referência
Leucócitos (/UL)	13 400	21 610	10 300	12 760	4000-10 000
Neutrófilos (/UL)	10 610	19 840	8860	10 360	1500-7000
Linfócitos (/UL)	1490	1300	1240	1970	1000-3700
Hemoglobina (g/dL)	15,4	14,4	8,1	6,5	12,5-15,5
Volume globular médio (fL)	89,5	95,0	84,6	79,6	80-100
Concentração hemoglobina corpuscular média (g/dL)	33,9	33,0	35,1	35,1	32-35
Esfregaço de sangue periférico	Anisocitose, poiquilocitose, microesferócitos, eritroblastos.				
Plaquetas (x103/UL)	190	190	143	155	150-450
D-Dímeros (ng/mL)			450		<500
Fibrinogénio (mg/dL)			225		150-350
Tempo de protrombina (seg)	11,5	14,2	22,2	30,8	9-13
INR	1,07	1,15	2,03	2,79	
Ureia (mg/dL)	48	59	91	49	17-43
Creatinina (mg/dL)	1,0	1,7	3,3	2,3	0,8-1,4
Proteína C reativa (mg/dL)	0,06	6,5	8,66	9,87	<0,50
Aspartato aminotransferase (U/L)	169	*	*	*	0-50
Alanina aminotransferase (U/L)		301	*	*	0-50
Fosfatase alcalina (IU/L)		136	*	*	30-120
Gama glutamil transferase (IU/L)	111	*	*	*	0-55
Bilirrubina total (mg/dL)	1,40	*	*	*	0,30-1,20
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,68	*	*	*	<0,20
Lactato desidrogenase (IU/L)	279	366	*	*	0-248
pH		7,26	7,17	7,24	
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)		13,5	11	14,6	21-28
pCO <sub>2</sub> (mmHg)		30	31	34	35-48
Lactatos (mmol/L)		9,5	12,6	15	0-1,3

\* - amostra hemolisada, interferindo na interpretação dos resultados



**Figura 3:** Alteração da coloração cutânea no membro inferior esquerdo (Mottling score: 5).

Os casos ligeiros de infeção a *C. perfringens* caracterizam-se por diarreia aguda ligeira, sendo frequentemente subdiagnosticada.<sup>6</sup>

A doença fulminante a *C. perfringens* com enterocolite necrotizante, geralmente associada à toxina beta, é mais comum em doentes diabéticos, o que poderá ser explicado devido às alterações da motilidade gastrointestinal que favorecem a proliferação bacteriana.<sup>7,8</sup>

Além da DM2, os fatores de risco no adulto para a enterocolite necrotizante a *C. perfringens* são a desnutrição, alimentação rica em inibidores da tripsina e a ingestão abrupta de refeições ricas em proteínas.<sup>7-9</sup>

A bacteriemia por *C. perfringens* é rara, mas associada a altas taxas de mortalidade, mesmo com tratamento adequado. Fatores de risco incluem a idade, DM2, insuficiência renal, trauma, cirurgia recente e neoplasia subjacente.<sup>10-13</sup>

No caso clínico apresentado, o doente apresentava como fatores de risco conhecidos apenas a idade avançada e DM2 com mau controlo metabólico.

A hemólise severa ocorre em 7%-15% dos casos de bacteriemia, especialmente quando a localização da infeção é hepatobiliar ou do cólon. Quando ocorre hemólise maciça, a mortalidade pode chegar aos 70%-100% em apenas algumas horas.<sup>3,5,14,15</sup>

No caso apresentado, o esfregaço de sangue periférico foi compatível com hemólise, justificando assim o agravamento progressivo da anemia, assim como os achados de queda do volume globular média e aumento da concentração hemoglobina corpuscular média, indicando a presença de hemoglobina livre e eritrócitos lisados em circulação.<sup>2</sup> Os autores consideram que a anemia rapidamente progressiva neste caso clínico terá sido causada pela hemólise causada pela alfa-toxina do *C. perfringens*.

Apesar do diagnóstico presuntivo, consideramos que teria sido benéfico o doseamento de haptoglobina e um teste de Coombs direto para complementar a caracterização desta anemia.

Os valores normais de D-Dímeros e fibrinogénio e apenas uma ligeira trombocitopenia tornam pouco provável o diagnóstico de coagulação intravascular disseminada.

O diagnóstico da infeção por *C. perfringens* pode ser difícil atendendo à inespecificidade dos sinais e sintomas. Exames imagiológicos são úteis para identificar locais de infeção e auxiliar no planeamento cirúrgico, mas a confirmação diagnóstica é feita pela identificação da bactéria em hemoculturas ou exame microbiológico de tecidos infetados.<sup>16</sup>

Atendendo às alterações imagiológicas e relatadas intra-operatoriamente (com necrose hepática e vesicular, sinais de má perfusão de todos os órgãos intra-abdominais e ainda enfisema no reto), a hipótese diagnóstica colocada foi de choque séptico com provável ponto de partida em bactéria produtora de gás, mesmo sem confirmação microbiológica.

Os esquemas de antibioterapia recomendados para o *C. perfringens* variam de acordo com a gravidade da apresentação. Na presença de manifestação sistémica grave, como choque séptico, o esquema indicado inclui penicilina 4 000 000 U de 4/4 horas associada a clindamicina 900 mg de 8/8 horas, pela sua ação inibitória na produção de toxinas.<sup>3,10,17,18</sup>

Além do início de antibioterapia, o desbridamento cirúrgico é necessário para controlo de foco infeccioso e remoção do tecido necrótico,<sup>14,18</sup> pelo que, os autores questionam se a realização de um exame imagiológico na primeira admissão no SU poderia ter antecipado um eventual controlo de foco e influenciado o desfecho deste caso clínico.

O tratamento adjuvante com oxigenoterapia hiperbárica tem-se mostrado uma abordagem relevante para reduzir a mortalidade e morbilidade associadas.<sup>12,13,19</sup>

O foco infeccioso provável foi gastrointestinal, evidenciado tanto pelos sintomas iniciais de dor abdominal e vómitos, tanto pela identificação de *C. perfringens* no líquido peritoneal, além da presença concomitante de *Klebsiella oxytoca*, um microrganismo também normalmente presente como comensal na flora intestinal, identificada tanto no líquido peritoneal como nas hemoculturas.

## Conclusão

A bacteriemia causada por *Clostridium perfringens* é uma

condição rara, mas frequentemente fatal, particularmente quando acompanhada de hemólise severa. A rápida deterioração clínica com falência multiorgânica mostra a importância de um alto nível de suspeição clínica, diagnóstico rápido e intervenção terapêutica adequada. No entanto, este caso clínico mostra que, apesar do tratamento dirigido, a infeção com bacteriemia associada evolui, frequentemente, de forma fatal. Perante a elevada mortalidade torna-se imperativo o tratamento multidisciplinar atempado e o desenvolvimento de novas abordagens terapêutica, tendo como potenciais alvos as toxinas, que aparentam ser o principal determinante da rápida progressão do quadro clínico. ■

### Contributorship Statement

CG, JFR, DL, LF, NC - Preparation of the article, analysis, interpretation of data and final approval

All authors approved the final version to be published.

### Declaração de Contribuição

CG, JFR, DL, LF, NC – Elaboração do artigo, análise, interpretação de dados e aprovação final

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

### Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

### Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Case Reports 2025. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI Case Reports 2025. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

### Corresponding Author / Autor Correspondente

Cátia Gorgulho - catiacarmogorgulho@gmail.com

Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde do Médio Tejo,

Hospital de Abrantes, Abrantes, Portugal  
Largo Eng. Bioucas, 2200-202 Abrantes

Received / Recebido: 2024/11/07

Accepted / Aceite: 2025/01/09

Published / Publicado: 2025/03/28

### REFERÊNCIAS

- Ohtani K, Shimizu T. Regulation of Toxin Production in *Clostridium perfringens*. *Toxins*. 2016;8:207. doi: 10.3390/toxins8070207.
- Chinen K. Sudden death caused by *Clostridium perfringens* sepsis presenting as massive intravascular hemolysis. *Autops Case Rep*. 2020;10:e2020185. doi: 10.4322/acr.2020.185.
- Shibazaki S, Yasumoto T, Nakaizumi T. Massive intravascular haemolysis due to *Clostridium perfringens*. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2017223464. doi: 10.1136/bcr-2017-223464.
- Shrestha A, Uzal FA, McClane BA. Enterotoxigenic *Clostridia*: *Clostridium perfringens* Enteric Diseases. *Microbiol Spectr*. 2018;6:10.1128/microbiolspec.gpp3-0003-2017. doi: 10.1128/microbiolspec.gpp3-0003-2017.
- van Bunderen CC, Bomers MK, Wesdorp E, Peerbooms P, Veensstra J. *Clostridium perfringens* septicaemia with massive intravascular haemolysis: a case report and review of the literature. *Neth J Med*. 2010;68:343-6.
- Hatheway CL. Toxigenic clostridia. *Clin Microbiol Rev*. 1990;3:66-98. doi: 10.1128/CMR.3.1.66.
- Nagahama M, Ochi S, Oda M, Miyamoto K, Takehara M, Kobayashi K. Recent insights into *Clostridium perfringens* beta-toxin. *Toxins*. 2015;7:396-406. doi: 10.3390/toxins7020396.
- Smith AM, Thomas J, Mostert PJ. Fatal case of *Clostridium perfringens* enteritis and bacteraemia in South Africa. *J Infect Dev Ctries*. 2011;5:400-2. doi: 10.3855/jidc.1602.
- Fu Y, Alenezi T, Sun X. *Clostridium perfringens*-Induced Necrotic Diseases: An Overview. *Immuno*. 2022;2:387-407. doi: 10.3390/immuno2020024
- Mishra R, Sinha N, Duncalf R. Beta lactamase producing *Clostridium perfringens* bacteremia in an elderly man with acute pancreatitis. *Case Rep Crit Care*. 2016;2016:7078180. doi: 10.1155/2016/7078180.
- Shah M, Bishburg E, Baran DA, Chan T. Epidemiology and outcomes of clostridial bacteremia at a tertiary-care institution. *ScientificWorldJournal*. 2009;9:144-8. doi: 10.1100/tsw.2009.21.
- Simon TG, Bradley J, Jones A, Carino G. Massive intravascular hemolysis from *Clostridium perfringens* septicemia: a review. *J Intensive Care Med*. 2014;29:327-33. doi: 10.1177/0885066613498043.
- Suzaki A, Hayakawa S. Clinical and Microbiological Features of Fulminant Haemolysis Caused by *Clostridium perfringens* Bacteraemia: Unknown Pathogenesis. *Microorganisms*. 2023;11:824. doi: 10.3390/microorganisms11040824.
- Takahashi G, Nakamura Y, Hayakawa T, Ono T, Endo K, Yoshida H. *Clostridium perfringens* sepsis after pancreatoduodenectomy: a case report. *Surg Case Rep*. 2022;8:48. doi: 10.1186/s40792-022-01402-z.
- Wilson PA, Tierney L, Varadhan H. *Clostridium Perfringens* Infection With Massive Hemolysis. *Infect Dis Clin Pract*. 2018;26:191-7. doi: 10.1097/IPC.0000000000000630
- Fernandez R, Anampa-Guzmán A. Septic Shock Due to *Clostridium perfringens*. *Cureus*. 2019;11:e4262. doi: 10.7759/cureus.4262.
- Serrano A, Ilustrisimo T, Salvo R, Jeung G, McDermott N. Septic shock due to *Clostridium perfringens* pyogenic liver abscess: A Rare Infection. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:S1181. doi: 10.14309/01.ajg.0000784912.89451.19
- Kohya R, Murai T, Taguchi Y, Sawai K, Takehara M, Nagahama M, et al. An Autopsy Case of Rapidly Aggravated *Clostridium perfringens* Septicemia with Colorectal Cancer. *Case Rep Infect Dis*. 2022. 30; 2022:1071582. doi: 10.1155/2022/1071582.
- Rajendran G, Bothma P, Brodbeck A. Intravascular haemolysis and septicemia due to *Clostridium perfringens* liver abscess. *Anaesth Intensive Care*. 2010;38:942-5. doi: 10.1177/0310057X1003800522.