

Bacteriemia por *Clostridium sordellii* en paciente con neoplasia gastrointestinal. Reporte de caso y revisión de literatura

Juan Bravo-Ojeda^{1,*}, Carlos Gomez-Quintero¹, Luz Pescador-Vargas¹, Jenifer Suarez-Tirado¹

Resumen

La bacteriemia por *Clostridium sordellii* es infrecuente y usualmente se origina a partir de infecciones de etiología generalmente ginecológica y puerperal, con una mortalidad de aproximadamente el 70%. Existen pocas herramientas para el diagnóstico rápido y oportuno, siendo así la experiencia de tratamiento para este germen muy limitada en otros escenarios, lo que probablemente sea la causa de su alta mortalidad. Presentamos una paciente con antecedente de masa abdominal expansiva de larga data, con diagnóstico por histopatología e inmunohistoquímica compatibles con tumor del estroma gastrointestinal (GIST por sus siglas en inglés) y estudios de extensión que confirman compromiso metastásico hepático, en quien se documenta bacteriemia por *Clostridium sordellii*.

Palabras Clave: *Clostridium sordellii*, sepsis, bacteriemia, Neoplasia intraabdominal.

Clostridium sordellii bacteremia in a patient with gastrointestinal neoplasia. Case report and review of the literature

Abstract

Clostridium sordellii bacteremia is infrequent and usually comes from infections of gynecological and puerperal etiology, with mortality near 70%. There are few tools for rapid and timely diagnosis. Thus, treatment experience for this pathogen is very limited in other scenarios, which is probably the cause of high mortality rates. We describe a patient with a history of expansive abdominal mass, diagnosed with metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST), with *Clostridium sordellii* bacteremia.

Keywords: *Clostridium sordellii*, sepsis, bacteremia, intraabdominal neoplasm.

Introducción

Los microorganismos del género *Clostridium spp* son bacilos anaerobios Gram Positivos, que se encuentran comúnmente en suelos y sedimentos marinos. Son anaerobios estrictos, catalasa negativo, productor de ureasa con capacidad para formar endosporas; crecen en agar sangre con una pequeña zona de beta-hemólisis. Son importantes colonizadores del tracto gastrointestinal. Las especies mejor conocidas incluyen *C. perfringens*, *C. septicum* y *C. tetani*¹, las cuales producen los clásicos síndromes clostridiales mediados por toxinas como gangrena gaseosa, botulismo y tétanos, y que han sido descritos desde final del siglo XIX¹.

La bacteriemia por *C. sordellii*, es infrecuente y usualmente se origina a partir de infecciones de etiología generalmente

ginecológica y puerperal, con una mortalidad de aproximadamente el 67%.

A continuación, se describe el caso de una paciente con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal (GIST) metastásico a hígado, en quien se documenta bacteriemia por este microorganismo.

Presentación de caso

Paciente femenina de 77 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial y masa intrabdominal con estudio de patología extrahistológica, sospechoso de sarcoma fusocelular. Ingres a urgencias con cuadro clínico de 2 meses de evolución de dolor abdominal en hipocondrio derecho, asociado a picos febriles no cuantificados. Refería pérdida

1. Hospital Militar Central; Universidad Nacional de Colombia Facultad de Medicina, Posgrado de Infectología. Clínica De La Mujer, Infectología

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jbravoojeda@gmail.com

Recibido: 29/05/2019; Actualizado: 09/12/2019; Aceptado: 09/12/2019

Cómo citar este artículo: J. Bravo-Ojeda, et al. Bacteriemia por *Clostridium sordellii* en paciente con neoplasia gastrointestinal. Reporte de caso y revisión de literatura. Infectio 2020; 24(2):133-137

involuntaria de peso (5 kg) y plenitud gástrica, sin síntomas urinarios, respiratorios o cardiovasculares. Al examen físico, dolor a palpación en epigastrio sin masa palpable evidente, sin otros hallazgos asociados. El hemograma de ingreso muestra leucocitosis con neutrofilia, anemia de volúmenes normales, el perfil hepático con bilirrubinas, transaminasas normales y azoados elevados, PCR y procalcitonina positivas. Se indicó ecografía abdominal en la que se documenta gran masa epigástrica de aspecto neoplásico, de apariencia sólida de ecogenicidad heterogénea, dependiente de colon, así como múltiples lesiones focales hepáticas. Se amplía estudio con tomografía de abdomen contrastado, documentando masa heterogénea de predominio hipodenso multilobulada de contornos parcialmente definidos que capta discretamente el medio de contraste en su periferia, 42 mm eje mayor localizada en segmento VIII hepático; masas de similares características y de menor tamaño se observan en segmento III, I, VII que miden en promedio entre 5mm y 16mm. Leve dilatación de la vía biliar intra y extra con diámetro aproximado del colédoco de 13mm. Vesícula biliar presente comprimida por la presencia de masa heterogénea multilobulada con áreas hipodensas necróticas centrales y periféricas que captan el medio de contraste, hipervascularizada localizada en mesenterio de 134x105x134mm la cual también rechaza y comprime la vena cava inferior y las asas intestinales adyacentes. La paciente persiste febril durante estancia hospitalaria y con dolor abdominal considerándose sepsis de origen abdominal. Se realizan hemocultivos utilizando el sistema BacAlert Biomerieux®, iniciando tratamiento antimicrobiano con cefuroxime-metronidazol. Tras descartar patología de origen quirúrgico de urgencia, se realiza ecoendoscopia donde se evidenció páncreas normal, vía biliar de calibre usual sin cálculos en su interior y sin evidencia efecto compresivo. Valorada por oncología y cirugía oncológica considerando de momento no intervención quirúrgica ante los hallazgos imagenológicos de compromiso altamente sospechoso de metástasis, con indicación de estudio de inmunohistoquímica de láminas de patología extra institucional para establecer diagnóstico definitivo, determinar sobrevida y tratamiento, planteándose posibilidad quirúrgica de carácter paliativo. Tres días después presenta nuevos picos febriles y taquicardia, sin nuevos síntomas, con crecimiento de bacilos Gram positivos, en dos sets de hemocultivos. Finalmente se obtiene confirmación por método automatizado y MALDI-TOF (por sus siglas en inglés Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization) para *Clostridium sordellii*. Tras valoración de grupo de Infectología, se ajusta terapia por piperacilina/tazobactam y clindamicina, completándose 14 días de terapia y remoción de foco persistente. Se revisó el reporte de biopsia con hallazgos patológicos e inmuistoquímicos compatibles con GIST de patrón fusocelular. El caso fue presentado en junta de decisiones médico – quirúrgicas, resolviendo que a pesar de ser enfermedad oncológica en estadio IV, la realización de laparotomía más resección de la lesión, metastasectomías y cito reducción con anticuerpos monoclonales protocolo *Gli-*

vec con Imatinib, lograría aumento de la sobrevida a largo plazo. Finalmente se lleva acabo el procedimiento quirúrgico y el protocolo de quimioterapia sin complicaciones. Presentó evolución favorable, con hemocultivos de control negativos, descenso de la respuesta leucocitaria, y mejoría clínica satisfactoria, en proceso de rehabilitación integral.

Discusión

En 1922, el Dr. Alfredo Sordelli aisló en Argentina un germen al que denominó *Bacillus oedematiens sporogenes*, en dos casos mortales de gangrena gaseosa humana. Meleney, Humphreys y Carp (1927) describieron y denominaron un germen similar, *C. oedematoide*s. En 1927, Hafi y Scott propusieron el nombre de *B. sordelli* después de haber estudiado cultivos aislados de casos humanos de gangrena gaseosa, similares a los descritos por el microbiólogo argentino. En 1931, Hall y Gray dieron a conocer un caso mortal de peritonitis séptica humana producida por este germen. Para finales de 1939, Hall Rymer y Jungherr, comprobaron que los cultivos de Meleney, Sordelli y los descritos en ganado bovino de Nevada eran indiferenciables^{1,2}.

Muchas cepas de *C. sordellii* son no patógenas, pero las cepas productoras de toxinas virulentas causan infecciones mortales. *C.sordellii* se ha aislado en el 0.5 a 10% de la flora bacteriana de mujeres sanas. La mayoría de casos reportados en la literatura han tenido como fuente principal infecciones puerperales; en su mayoría han sido aislados en casos de

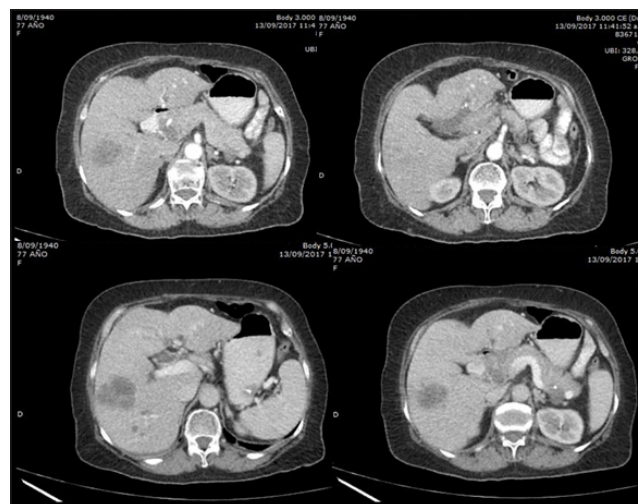


Figura 1. TAC abdomen contrastado. Masa heterogénea de predominio hipodenso multilobulada de contornos parcialmente definidos que capta discretamente el medio de contraste en su periferia, 42 mm eje mayor localizada en segmento VIII hepático; masas de similares características y de menor tamaño se observan en segmento III, I, VII que miden en promedio entre 5mm y 16mm. Leve dilatación de la vía biliar intra y extra con diámetro aproximado del colédoco de 13mm. Vesícula biliar presente comprimida por la presencia de masa heterogénea multilobulada con áreas hipodensas necróticas centrales y periféricas que captan el medio de contraste, hipervascularizada localizada en mesenterio de 134x105x134mm la cual también rechaza y comprime la vena cava inferior y las asas intestinales adyacentes.

Tabla 1. Variables y resultados de paraclínicos relevantes

Leucocitos (cel/mm³)	26550
Neutrófilos (%)	83%
Linfocitos (%)	7%
Hemoglobina (gr/dl)	11
Hematocrito (%)	33.6
Plaquetas	315000
AST (U/mL)	39
ALT (U/mL)	21
Creatinina (mg/dl)	1,24
Nitrogeno ureico (mg/dl)	28
Proteína C reactiva (mg/dl)	33
Procalcitonina (ng/ml)	7
Antígeno Carninoembrionario (ng/ml)	Negativo
Patología	Descripción microscópica: los cortes muestran fragmentos de una lesión tumoral de patrón fusocelular con moderada atipia nuclear áreas entremezcladas de patrón mixoide. Inmunohistoquímica en las células tumorales mostro reactividad para CD 34 CD 117 DOG 1 KIT -67, aproximadamente un 10% fueron negativas CD 99 BCL2 CK 7 HHV 8 TLE 1 BETA catenina AME AML DESMINA ema KIT 67 índice de proliferación de aproximadamente 20%. Diagnósticos: Tumor mesenquimal fusocelular con hallazgos patológicos e inmuistoquimicos compatibles con GIST de patrón fusocelular de hasta 2 mitosis en 10 campos de alto poder.

aborto tanto espontáneos como inducidos por medicamentos (misoprostol – mifepristona) o quirúrgicamente. Se ha descrito la colonización vaginal clostridial después del aborto en hasta el 29%, la contaminación vaginal fecal durante o después del parto podría ser la fuente de infección por *C. sordellii*². Así mismo se han registrado casos de endometritis de *C. sordellii* espontánea, al igual que un caso fatal después de una infección por episiotomía.

Aldape M y colaboradores, encontraron reportes de aproximadamente un total de 45 casos de infecciones confirmadas por este tipo de *Clostridium*. El 63% de los casos se presentaron en mujeres, 35% se asociaron con el parto normal, 22% con abortos inducidos médicamente, 9% con aborto espontáneo; el 37% de los casos se presentaron en hombres y se asociaron con procedimientos quirúrgicos o traumatismos en tejidos blandos, 42% son de origen no ginecológico y de dichos casos el 100% fueron mortales. Solo dos de los pacientes estaban infectados exclusivamente con *C. sordellii*⁶⁻⁹.

Se han descrito como principales factores de riesgo el aborto tanto espontáneo como inducido sea por medicamentos o de manera instrumentada. El parto por sí mismo, se ha asociado también endometritis por *C. sordellii* espontánea, al igual que un caso fatal reportado después de una la realización de episiotomía. El uso de drogas intravenosas como inyecciones subcutáneas o intramuscular de heroína del alquitrán negro “heroína negra”, asociada clínicamente a pre-

sentaciones descritas como “estallido de piel o músculo” con una mortalidad del 50%¹⁰. Otros factores de riesgo que han sido asociados son la cirrosis, inmunosuprimidos, neoplasias activas y extremos de edad¹⁶⁻¹⁸. También se han descrito casos aislados en paciente con endoftalmitis posterior a retiro de sutura en trasplante de córnea⁶.

La virulencia de *C. sordellii* está relacionada con la producción de exotoxinas, que genera una severa respuesta inflamatoria causando fuga capilar difusa, edema generalizado y hemoconcentración debido a una o más exotoxinas⁷. Se desarrolla edema tisular incluyendo derrame pleural, pericárdico y peritoneal. Se presenta usualmente ligado a hipoalbuminemia, leucocitosis profunda (reacción leucemoide) con recuento de glóbulos blancos entre 50,000 a 200,000 células / microL en 48 horas, hallazgo que es altamente predictivo de mortalidad. La hemoconcentración es común, se han notificado niveles de hematocrito de hasta el 80%. La fiebre puede estar ausente y generalmente se presenta con hipotensión refractaria y taquicardia. Las toxinas más estudiadas son las citotoxinas de gran peso molecular denominadas, toxina letal (LT) y toxina hemorrágica (HT), principalmente relacionadas con edema, necrosis y choque de rápida instauración. Ambas tienen algunas similitudes antigénicas y fisiopatológicas con las toxinas *C. difficile* A y B⁹⁻¹². La LT inhibe la función del receptor de glucocorticoides, bloqueando la supresión sobre el factor de necrosis tumoral alfa. La neuraminidasa (NanS), modifica las moléculas de adhesión celular vascular y estimula la proli-

feración promielocítica, principal involucrada en la reacción leucemoide al impedir la migración de los leucocitos a través del endotelio vascular, causando una leucocitosis profunda. *Sordellii* *lysin* es una citolisina dependiente de colesterol que sirve como citotoxina y se asocia fuertemente al síndrome de fuga capilar severo³. El espectro clínico de la infección por *C. sordellii* abarca desde infección localizada de la piel, bacteriemia, neumonía con empiema, artritis séptica, endocarditis hasta choque tóxico y falla multiorgánica. Los primeros síntomas son regularmente inespecíficos y pueden incluir náuseas, vómitos, letargo y dolor abdominal. Presentan progresión rápida en pocas horas y sin síntomas específicos, retardando el diagnóstico y conllevando una alta mortalidad.

El crecimiento de este germen anaeróbico es exigente. Requiere características y perfiles bioquímicos complejos lo que hace difícil su aislamiento e identificación precoz. Las pruebas de laboratorio como función hepática son en la mayoría de los casos normales. No son frecuentes los trastornos electrolíticos, sin embargo la albúmina sérica puede disminuir precipitadamente a niveles de 1.0 g / dL, claramente relacionado con el síndrome de fuga capilar⁶.

Se ha reportado un aislamiento de aproximadamente el 20% en hemocultivos, la incubación promedio es de 6 horas a 3 días y cultivos provenientes de muestras de sitios sospechosos. La histopatología puede mostrar cambios inflamatorios agudos, trombosis localizada de los vasos sanguíneos y necrosis en los tejidos estudiados^{4,5}. Con las últimas tecnologías se ha avanzado en el diagnóstico por Reacción en Cadena de Polimerasa para especies clostridiales, especialmente *C. sordellii* y sus toxinas específicas, con el uso de anticuerpos monoclonales anti-clostridium en técnicas de inmunohistoquímica, así como la identificación de Citotoxina L y fosfolipasa en el tejido comprometido hasta en un 97% de los casos⁵⁻⁸. En el laboratorio de microbiología se aisló el microorganismo en medio agar sangre a las 48 horas de incubación a 36°C, en atmósfera de anaerobiosis. Se identificó por medio del sistema Vitek 2XL Biomerieux® dando como resultado 99% de probabilidad.

La prueba MALDI-TOF (por sus siglas en inglés Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization), se ha convertido en una prueba diagnóstica de gran utilidad^{10,13,14}. A pesar que la bacteriemia por *C. sordellii* es infrecuente y usualmente tiene origen en patología ginecológica, la experiencia de tratamiento para este germen es muy limitada. En el contexto de esta paciente, se concluyó después de confirmado por pruebas MALDI-TOF, que presentaba factores favorecedores para el crecimiento de esta especie de *Clostridium*, dada la presencia de masa retroperitoneal con áreas de necrosis, su edad avanzada y condición de inmunosupresión.

Respecto al tratamiento antibiótico, *C. sordellii* ha mostrado susceptibilidad *in vitro* a betalactámicos, clindamicina y cloranfenicol; resistencia a aminoglucósidos y sulfonamidas¹⁴⁻¹⁵. Se ha concluido en la mayoría de los casos descritos en la literatura, que la combinación de terapia antimicrobiana, el desbridamiento quirúrgico y la reanimación agresiva, son el pilar del manejo en estos casos. La terapia antimicrobiana parenteral inicial de amplio espectro suele retrasar la rápida progresión; estudios experimentales han demostrado mejor eficacia en los inhibidores de la síntesis de proteínas, específicamente clindamicina, principalmente por su capacidad de inhibir las toxinas y modular la respuesta inflamatoria³. Otros estudios han incluido el uso y la susceptibilidad *in vitro* a tetraciclinas, eritromicina, rifampicina, cloranfenicol y metronidazol en entidades que cursan con mionecrosis. El principal esquema antimicrobiano descrito hasta el momento está conformado por Piperacilina/tazobactam más clindamicina. Se puede agregar vancomicina si hay factores de riesgo para *Staphylococcus aureus* Metilino Resistente⁶. Se necesita investigación adicional para desarrollar técnicas moleculares para detectar y tipificar de manera rápida esta especie de *Clostridium* y potencialmente, sus toxinas, con el fin de generar nuevas estrategias terapéuticas en pro de disminuir la morbi – mortalidad asociada.

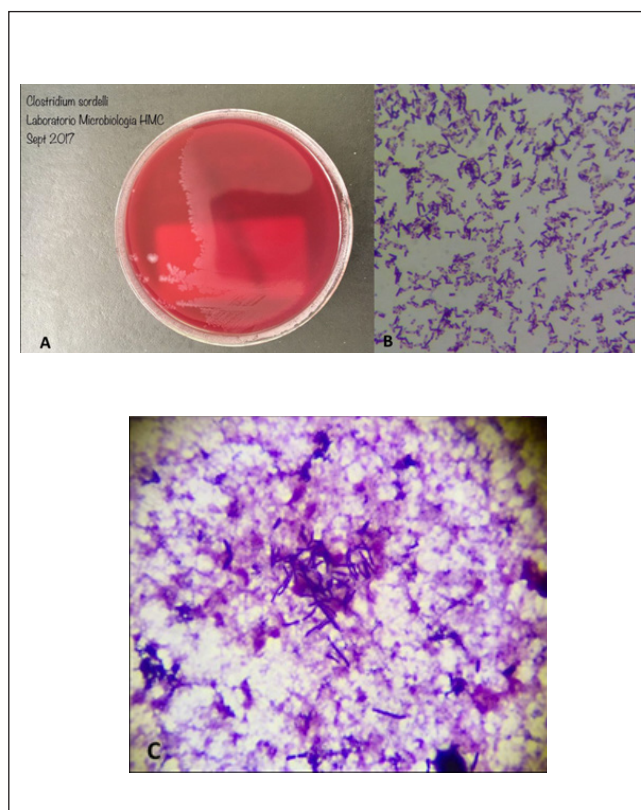


Figura 2. Aislamiento microbiológico de *Clostridium sordellii*.

Crecimiento en medio agar sangre, 36°C, en atmósfera de anaerobiosis. Se observan colonias pequeñas blancas grisáceas, planas con ligera beta hemólisis, catalasa negativo.

Coloración de Gram de colonias provenientes del agar sangre: Bacilos Gram positivos esporulados. (100x)

Coloración de Gram de la botella de hemocultivo: Bacilos Gram positivos esporulados (100x)

Responsabilidades éticas

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos que permitan identificar al paciente.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. El consentimiento informado reposa en poder de los autores.

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener ninguna relación financiera o personal que pudieran dar lugar a conflictos de interés

Financiación. Los autores

Bibliografía

- McGregor JA, Soper DE, Lovell G, Todd JK. Maternal deaths associated with *Clostridium sordellii* infection. Am J Obstet Gynecol 1989; 161:987.
- Fischer M, Bhatnagar J, Guarner J, Reagan S, Hacker J, Van Meter SH, et al. Fatal toxic shock syndrome associated with *Clostridium sordellii* after medical abortion. N Engl J Med 2005; 353:2352.
- Winn WC, Allen SD. The anaerobic bacteria. In: Winn WC, Allen SD, Janda WM, Koneman EW, Procop G, Schreckenberger PC, et al. Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 6th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. pp. 1100-1125.
- Aldape MJ, Bryant ME, Stevens DL. *Clostridium sordellii* Infection: Epidemiology, Clinical Findings, and Current Perspectives on Diagnosis and Treatment. Clinical Infectious Diseases 2006; 43:1436-46
- Stevens D, Aldape M, Bryant AE. Life-threatening clostridial infections. Anaerobe. 2012 Apr;18(2):254-9. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2011.11.001.
- Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, Herndon J, Flowers L, Seed KA, et al. Pregnancy-related mortality surveillance—United States, 1991–1999. MMWR Surveill Summ 2003; 52:1–8.
- Browdie DA, Davis JH, Koplewitz MJ, Corday L, Leadbetter AW. *Clostridium sordellii* infection. J Trauma 1975; 15:515–8.
- Ajay Anand, Aaron E. Glatt; *Clostridium difficile* Infection Associated with Antineoplastic Chemotherapy: A Review. Clinical Infectious Diseases. 1993;17: 109–113. <https://doi.org/10.1093/clinids/17.1.109>
- Vidor C, Watts T, Adams V, Bulach D, Couchman E, Rood J, et al. *Clostridium sordellii* Pathogenicity Locus Plasmid pCS1-1 Encodes a Novel Clostridial Conjugation Locus. mBio. 2018;9(1): e01761-17.
- Agrawal P, Garg R. Fulminant leukemoid reaction due to postpartum *Clostridium sordellii* infection. Journal of global infectious diseases. 2012;4(4): 209.
- Bouvet P, Sautereau J, Le Coustumier A, Mory F, Bouchier C, Popoff M. Foot infection by *Clostridium sordellii*: Case report and review of 15 cases in France. Journal of clinical microbiology. 2015;53(4): 1423-1427.
- Carter G, Larcombe S, Li L, Jayawardena D, Awad M, Songer J, et al. Expression of the large clostridial toxins is controlled by conserved regulatory mechanisms. International Journal of Medical Microbiology. 2014;304(8): 1147-1159.
- Vidor C, Awad M, Lyras D. Antibiotic resistance, virulence factors and genetics of *Clostridium sordellii*. Research in microbiology. 2015;166(4): 368-374
- Couchman E, Browne H, Dunn M, Lawley T, Songer J, Hall V, et al. *Clostridium sordellii* genome analysis reveals plasmid localized toxin genes encoded within pathogenicity loci. BMC genomics. 2015;16(1): 392.
- Craven R. Functional analysis of *Clostridium sordellii* lethal and hemorrhagic toxins. Fecha de consulta: Marzo 1 de 2018. Disponible en: <http://etd.library.vanderbilt.edu/available/etd-01042016-143720/unrestricted/Craven.pdf>
- Bodey GP, Rodriguez S, Fainstein V, et al. Clostridial bacteraemia in cancer patients. A 12 year experience. Can- cer 1991;67:1928–42.
- Abdulla A, Yee L. The clinical spectrum of *Clostridium sordellii* bacteraemia: two case reports and a review of the literature. J Clin Pathol 2000;53:709–712
- Minchin A. Coral, Coop or Colonoscopy? First Reported Case Of *Clostridium sordellii* Bacteremia in Australia. AMSRJ. 2015;2 (1): 99-104