

# Perforación colónica y sepsis fulminante asociada a *Clostridium septicum* como presentación de un cáncer de colon

## Colonic perforation and sepsis associated with *Clostridium septicum* as clinical presentation of colon cancer

Miguel Nicolas<sup>1</sup>, Emilio Huaier Arriazu<sup>2</sup>, Karina Perez<sup>3</sup> y Esteban Gonzalez Salazar<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía General. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Servicio de Infectología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup>Sección de Bacteriología. Laboratorio Central. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

<sup>4</sup>Sección de Coloproctología. Servicio de Cirugía General. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Sin conflicto de interés que declarar.

Sin financiamiento externo.

Recibido: 4 de octubre de 2021 / Aceptado: 12 de mayo de 2022

### Resumen

La asociación entre algunas infecciones bacterianas y cáncer de colon está bien documentada. La más descrita es la infección por *Streptococcus bovis*. Otra bacteria relacionada a neoplasias intestinales es *Clostridium septicum*. Presentamos el caso clínico de un varón de 62 años que consultó por dolor abdominal, diarrea y fiebre. Se realizó una tomografía computada de abdomen y pelvis que evidenció un engrosamiento de las paredes del ciego con una aparente solución de continuidad en su borde libre. En una laparotomía exploradora se confirmó la presencia de peritonitis y perforación cecal, siendo sometido a una hemicolectomía derecha e ileostomía terminal. El estudio histopatológico reveló la presencia de un adenocarcinoma de tipo células en anillo de sello asociado a isquemia. Los hemocultivos fueron positivos a *C. septicum*. El paciente falleció por una sepsis fulminante.

**Palabras clave:** Cáncer de colon; *Clostridium septicum*; sepsis; perforación intestinal.

### Abstract

The association between some bacterial infections and colon cancer is well documented. The most described is *Streptococcus bovis* infection. Another bacteria related to intestinal neoplasms is *Clostridium septicum*. We present the case of a 62-year-old man who consulted for abdominal pain associated with diarrhea and fever. A computed tomography scan of the abdomen and pelvis was performed, which revealed thickening of the cecum walls with an apparent break in continuity at its free edge. An exploratory laparotomy was performed which confirmed the presence of peritonitis and cecal perforation. A right hemicolectomy and terminal ileostomy were performed. The histopathological study revealed the presence of signet ring cell type adenocarcinoma associated with ischemia. The blood cultures results demonstrated the presence of *C. septicum*. The patient died due to fulminant sepsis.

**Keywords:** Colon cancer; *Clostridium septicum*; sepsis syndrome; intestinal perforation.

### Introducción

La asociación entre algunas infecciones bacterianas y cáncer de colon está bien documentada. La más descrita es la infección por *Streptococcus bovis*; una cocócea grampositiva, actualmente denominada *Streptococcus gallolyticus*, que puede causar endocarditis, sepsis y

bacteriemia<sup>1</sup>. Otra bacteria relacionada con neoplasias gastrointestinales es *Clostridium septicum*; bacteria anaerobia grampositiva, que además se ha asociado con otras patologías como diabetes mellitus, neutropenia e inmunosupresión<sup>2-4</sup>. La sepsis por *C. septicum* es infrecuente, pero generalmente fulminante, con una mortalidad elevada, alrededor de 60%<sup>5,6</sup>.

### Correspondencia a:

Miguel Nicolas

miguel.nicolas@hospitalitaliano.org.ar

Presentamos el caso de un varón de 62 años con un tumor de colon perforado asociado a una bacteriemia y sepsis por *C. septicum*.

## Caso clínico

Hombre de 62 años, ex fumador de tabaco, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, y de haber sido sometido a una bilobectomía pulmonar por un carcinoma escamoso moderadamente diferenciado, con una tomografía por emisión de positrones (PET) negativa para enfermedad a distancia y estadificación N2 post-operatoria, en tratamiento neoadyuvante con carboplatino y docetaxel. Consultó al noveno día del primer ciclo de quimioterapia al servicio de urgencias por dolor abdominal súbito en el flanco y fosa iliaca derecha asociado a episodios de diarrea y fiebre de dos días de evolución. Al examen físico, presentaba taquicardia (105 latidos por min), temblores generalizados y fiebre (38°C axilar). El examen abdominal revelaba distensión, dolor a la palpación en el hemi-abdomen derecho, con defensa y reacción peritoneal.

Entre los exámenes de laboratorio, destacaba un hemograma con una hemoglobina de 9,1 g/dL y 600 leucocitos/mm<sup>3</sup>, con 93% de linfocitos y neutropenia crítica. Se realizó una ecografía abdominal con protocolo FAST (sigla del inglés *focused abdominal sonography for trauma*) que mostró escaso líquido libre en pelvis. Previa toma de hemocultivos, se inició terapia antibacteriana empírica con piperacilina/tazobactam y amikacina.

Se solicitó una TC de abdomen y pelvis con contraste intravenoso que demostró un marcado engrosamiento circunferencial de las paredes del ciego, con una aparente solución de continuidad en su borde libre, y líquido laminar adyacente con burbujas aéreas en su interior compatible con una perforación intestinal contenida.

Fue sometido a una laparotomía exploradora de urgencia, encontrándose una perforación cecal en área isquémica de 2 x 2 cm y una peritonitis secundaria. Se realizó una hemicolectomía derecha e ileostomía terminal. El estudio histopatológico de la biopsia de colon reveló la presencia de un adenocarcinoma de tipo células en anillo de sello (alto grado) asociado a isquemia.

A las 24 h de la cirugía, el paciente falleció por progresión de la sepsis.

## Procesamiento y diagnóstico microbiológico

Las muestras de sangre para hemocultivos fueron inoculadas en botellas que permiten la recuperación de microorganismos aeróbicos (FAN® Aerobic, bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) y anaeróbicos (FAN® Anaerobic, bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Las mismas fueron incubadas en el equipo automatizado BacT/ALERT®

blood system (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Luego de 26 h, se informó uno de dos hemocultivos positivo para bacilos grampositivos. No se obtuvo desarrollo incubando las placas de agar sangre y agar chocolate a 37°C en atmósfera al 5% CO<sub>2</sub>. Una vez obtenido el desarrollo de los microorganismos en menadiona y en atmósfera de anaerobiosis (GENbox®), su identificación se llevó a cabo por desorción/ionización láser asistida por una matriz con detección de masas por tiempo de vuelo (MALDI-TOF) Vitek® MS (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France), dando como resultado *Clostridium septicum*, con un 99,9% de confianza.

## Discusión

*Clostridium septicum* es un bacilo grampositivo anaeróbico estricto capaz de producir infecciones, gangrena gaseosa y mionecrosis. Las infecciones por este agente patógeno pueden coexistir con lesiones malignas, hasta en 80%, posiblemente por la alteración de la barrera mucosa normal causada por la ulceración de la superficie del tumor; mientras que la invasión hematógena sería la puerta de entrada para las bacterias<sup>2</sup>. Constituye un interrogante, si la presencia de este patógeno contribuiría, en asociación con los factores determinantes de su presencia, a la perforación intestinal en el cáncer de colon.

La virulencia de *C. septicum* se debe a la toxina alfa, cuyo mecanismo de acción no está del todo claro, al igual que ocurre con *Clostridium perfringens*. Puede infectar de manera espontánea el intestino y la cavidad peritoneal, generando una mionecrosis atraumática<sup>7</sup>.

La glucólisis anaeróbica que genera el tumor produce un ambiente hipóxico y ácido que favorece la germinación de las esporas de clostridios, además la ulceración de lesiones permite la translocación bacteriana<sup>8</sup>.

Yamamoto y cols., en una serie de 40 pacientes observaron una proporción elevada de pacientes con infección por *Clostridium* que presentaban factores de riesgo como diabetes mellitus, neutropenia y neoplasias gastrointestinales, nueve fueron asociados a adenocarcinoma de colon. Nuestro caso coincide con los factores de riesgo descritos y su presentación fulminante con elevada mortalidad, a pesar de un abordaje clínico-quirúrgico adecuado y tratamiento antibacteriano apropiado<sup>9</sup>.

Las zonas más frecuentemente afectadas suelen ser el ciego y colon ascendente, probablemente debido a las características osmóticas, electrolíticas y al pH de la zona. La alteración de la mucosa puede ser causada por necrosis tumoral, perforación intestinal, cirugía, radiación o un procedimiento médico como una colonoscopia o enema de bario<sup>10,11</sup>. Se cree, además, que la inmunidad del hospedero deteriorada por abuso de alcohol, corticosteroides, aterosclerosis, diabetes mellitus o neutropenia

facilita la translocación bacteriana. En el caso presentado, probablemente la co-existencia de diabetes mellitus y deterioro de la inmunidad celular producto de la quimioterapia adyuvante por su cáncer de pulmón condicionaron el desenlace fatal.

En la revisión de Kornbluth y cols., se encontró que 81% de los 162 casos de infección por *C. septicum* que se manifestaron como bacteriemia o gangrena gaseosa tenían un tumor maligno subyacente. Sin embargo, sólo 34% tenía un carcinoma de colon asociado y 40% tenía una neoplasia maligna hematológica. La forma más letal, con mionecrosis y gangrena, se asoció a una alta mortalidad de casi 80%, y la mayoría de las muertes ocurrieron dentro de las primeras 24 h sin diagnóstico y tratamiento adecuado<sup>5</sup>. Chew y cols., publicaron una serie de cinco casos de infección por *C. septicum* durante un período de de 10 años, de los cuales dos pacientes tenían malignidad colorrectal asociada<sup>8</sup>.

Mao y cols., describieron 15 casos de bacteriemia por *C. septicum*, de los cuales cuatro presentaron neoplasia del colon. Como conclusión, sugieren la realización de una colonoscopia en todo paciente con cultivos positivos para *C. septicum*<sup>12</sup>. En ese sentido, recomendamos realizar de forma exhaustiva una evaluación clínica e infectológica del paciente previa a la indicación de algún procedimiento

quirúrgico para no incrementar la morbimortalidad asociada.

Antimicrobianos con acción para anaerobios estrictos, como clindamicina, penicilina y metronidazol, han demostrado buena respuesta a las infección por *C. septicum*. Los antibacterianos y el tratamiento quirúrgico siguen siendo la base del tratamiento. La oxigenoterapia hiperbárica podría considerarse un complemento útil<sup>13,14</sup>.

Son necesarios estudios poblacionales de mayor amplitud, para evaluar si la colonización por *C. septicum* aumentaría el riesgo de perforación en el cáncer de colon y con ello el pronóstico oncológico de estos pacientes.

## Conclusión

Las infecciones por *C. septicum* están asociadas con la presencia de una neoplasia subyacente. En pacientes sépticos con cáncer colorrectal, la sospecha etiológica de bacteriemia por *C. septicum* debe permanecer alta, debido a que el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno con antibacterianos y cirugía, son cruciales para mejorar el pronóstico y la sobrevida. La pesquisa de cáncer de colon, en estos casos, debería realizarse de forma sistemática, luego de rigurosos exámenes clínicos.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Abdulmir A S, Hafidh R R, Abu Bakar F. The association of *Streptococcus bovis/gallolyticus* with colorectal tumors: the nature and the underlying mechanisms of its etiological role. *J Exp Clin Cancer Res*. 2011; 30: 11. doi: 10.1186/1756-9966-30-11.
- 2.- Mirza N N, McCloud J M, Cheetham M J. *Clostridium septicum* sepsis and colorectal cancer - a reminder. *World J Surg Oncol*. 2009; 7: 73. doi: 10.1186/1477-7819-7-73.
- 3.- Chirikian D, Awsare S, Fitzgibbon J, Lee L. Concurrent bacteremia and colorectal adenocarcinoma with metastasis to the brain - A case report. *ID Cases* 2021; 25: e01189. doi: 10.1016/j.idcr.2021.e01189.
- 4.- Alpern R J, Dowell Jr. V R. *Clostridium septicum* infections and malignancy. *JAMA* 1969; 209: 385-8. doi:10.1001/jama.1969.03160160021004.
- 5.- Kornbluth A A, Danzig J B, Bernstein L H. *Clostridium septicum* infection and associated malignancy. Report of 2 cases and review of the literature. *Medicine* 1989; 68: 30-7 doi: 10.1097/00005792-198901000-00002.
- 6.- Nanjappa S, Shah S, Pabbathi S. *Clostridium septicum* gas gangrene in colon cancer: Importance of early diagnosis. *Case Rep Infect Dis*. 2015; 2015: 694247. doi: 10.1155/2015/694247.
- 7.- Kennedy C L, Krejany E O, Young L F, O'Connor J R, Awad M M, Boyd R L, et al. The alpha-toxin of *Clostridium septicum* is essential for virulence. *Mol Microbiol*. 2005; 57: 1357-66. doi: 10.1111/j.1365-2958.2005.04774.x.
- 8.- Chew S S, Lubowski D Z. *Clostridium septicum* and malignancy. *ANZ J Surg*. 2001; 71: 647-9. doi: 10.1046/j.1445-1433.2001.02231.x.
- 9.- Yamamoto Y, Itoh N, Sugiyama T, Kurai H. Clinical features of *Clostridium* bacteremia in cancer patients: A case series review. *J Infect Chemother*. 2020; 26: 92-4. doi: 10.1016/j.jiac.2019.07.019.
- 10.- Moseley B, Mwirigi N W, Bowen J. *Clostridium septicum* aortitis and cecal adenocarcinoma. *Case Rep Med*. 2010; 2010: 121728. doi: 10.1155/2010/121728.
- 11.- Wentling G K, Metzger P P, Dozois E J, Chua H K, Krishna M. Unusual bacterial infections and colorectal carcinoma--*Streptococcus bovis* and *Clostridium septicum*: report of three cases. *Dis Colon Rectum*. 2006; 49: 1223-7. doi: 10.1007/s10350-006-0576-4.
- 12.- Mao E, Clements A, Feller E. *Clostridium septicum* sepsis and colon carcinoma: Report of 4 cases. *Case Rep Med*. 2011; 2011: 248453. doi: 10.1155/2011/248453.
- 13.- Ramkissoon Y, Ghoorahoo H, Haydock S F, O'Shaughnessy K M. An unusual complication of carcinoma of the caecum. *Postgrad Med J*. 2000; 76(897): 438: 451-2. doi: 10.1136/pmj.76.897.438.
- 14.- Sutherland M E, Meyer A A. Necrotizing soft-tissue infections. *Surg Clin North Am*. 1994; 74: 591-607. PMID: 8197532.