



Fulminante intravasculaire hemolyse ten gevolge van een *Clostridium perfringens*-infectie

Multidimensional myelodysplastic syndromes: on the dissection of their heterogeneity

K.J.P.H. Renshof¹, dr. Y. Sandberg¹, dr. F. Weerkamp², dr. L. Fliervoet³, dr. A. van Rhenen⁴, dr. J.J. H. de Winter⁴

SAMENVATTING

Twee patiënten presenteerden zich met een binnen enkele uren fatale sepsis en intravasculaire hemolyse, ondanks adequate behandeling. Bloedafnames toonden hemoglobinemie en *Clostridium perfringens* werd gekweekt. *Clostridium perfringens* produceert het alfa-toxine dat via membraanschade fulminante hemolyse veroorzaakt. Deze zeldzame infectie treft vooral immuungecompromitteerde of hepatobiliaire patiënten en heeft een mortaliteit van 80% binnen enkele uren na presentatie. Sferocyten, 'ghost cells' en bacillen in een bloeduitstrijk zijn sterk indicatief voor dit ziektebeeld, nog vóór de resultaten van bloedkweken beschikbaar zijn. Gezien het snelle en vaak fulminante ziektebeloop, zijn vroegtijdige broncontrole en adequate antibioticabehandeling cruciaal voor een optimale overlevingskans.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2024;21:413-4)

SUMMARY

Two patients presented with rapidly fatal sepsis and intravascular hemolysis within hours despite adequate treatment. Blood samples revealed hemoglobinemia, and *Clostridium perfringens* was cultured. *Clostridium perfringens* produces an alpha-toxin that induces fulminant hemolysis through membrane disruption. This rare infection primarily affects immunocompromised or hepatobiliary patients, with an 80% mortality rate within hours of onset. Spherocytes, ghost cells, and bacilli in a blood smear are suggestive of this condition prior to blood culture results. Given the rapid and often fulminant disease course, early source control and adequate antibiotic treatment are crucial for optimal survival chances.

CASUS

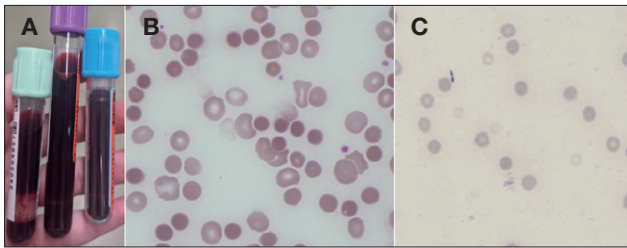
We beschrijven twee patiënten met een snel en fataal verloopende *Clostridium perfringens*-sepsis met intravasculaire hemolyse. Beide patiënten presenteerden zich met tekenen van ernstige systemische inflammatie en een snel progressieve hemolyse met een fatale afloop binnen enkele uren ondanks maximale ondersteuning.

De eerste patiënte, een 70-jarige vrouw met in de voorgeschiedenis een curatief gresecteerd pancreaskopcarcinoom (TNM-stadium: pT2N0M0) 10 jaar geleden, presenteerde zich met dyspneu en koorts. Laboratoriumonderzoek toonde leukocytose ($20,8 \times 10^9/l$) en een verhoogd C-reactief proteïne (CRP 87 mg/l) met een normaal hemoglobinegehalte (Hb 8,5 mmol/l) en een normaal trombocytengetal

¹afdeling Hematologie, Maasstadziekenhuis, ²afdeling Klinische Chemie, Maasstadziekenhuis, ³Centraal Diagnostisch Laboratorium, UMC Utrecht, ⁴afdeling Hematologie, UMC Utrecht.

Trefwoorden: *Clostridium perfringens*, intravasale hemolyse, sepsis

Keywords: *Clostridium perfringens*, intravascular hemolysis, sepsis



FIGUUR 1. Bloedmonster en bloeduitstrijk van besproken casus.

($242 \times 10^9/l$). Op computertomografie (CT) werd een hepatisch abces geïdentificeerd. Het abces werd gedraineerd en patiënte werd behandeld met ceftriaxon-metronidazol intraveneus. Zestien uur na presentatie verslechterde de toestand aanzienlijk, waarbij het Hb daalde tot 3,3 mmol/l. Macroscopisch werd een donkerrood bloedmonster zonder scheiding bij centrifugatie gezien (zie *Figuur 1A*), passend bij vrij hemoglobine. Een bloeduitstrijk toonde sferocyten en gedeheglobiniseerde microcytaire erythrocyten ('ghost cells' (zie *Figuur 1B*), May-Grünwald-Giemsa $\times 100$ objectief), wat duidt op intravasculaire hemolyse. Ondanks vroege eliminatie van de bron en antibiotische behandeling, in combinatie met ondersteuning op de intensive care (IC), overleed de patiënte 21 uur na initiële presentatie. Deze casus is recentelijk elders beschreven.¹

De tweede patiënte was een 58-jarige vrouw die na eerder graft-falen klinisch werd voorbereid op een tweede allogene stamceltransplantatie vanwege een post-essentiële trombocytose myelofibrose. Hierbij was sprake van pancytopenie, waaronder anemie met frequente transfusiebehoefte (gemiddeld Hb 4,3 mmol/l). Tijdens opname en start van de conditionering is wisselend koorts, waarvoor op positron-emissietomografie (PET)-CT-scan geen verklaring wordt gevonden. Vier dagen na start van de conditionering voor de allogene stamceltransplantatie liepen hemolyse-parameter's twee dagen op en ontstonden koorts en buikpijn. Meropenem werd intraveneus gestart bij neutropene koorts, geduid als translocatie bij mucositis. In 12 uur tijd daalde het Hb tot 3,1 mmol/l, waarop een erythrocytentransfusie plaatsvond. Eén uur later nam de buikpijn toe, kleurde de urine roze, passend bij hemoglobinurie, en werd patiënte overgeplaatst naar de IC wegens refractaire septische shock. Intubatie werd gecompliceerd door een longbloeding. De hemolyse was progressief (Hb 2,5 mmol/l en lactaatdehydrogenase 9.960 U/l) en secundair hieraan was sprake van hyperkaliëmie (9,9 mmol/l) en lactaatacidose (21,4 mmol/l). Een transfusiëreactie werd uitgesloten met een kruisproef, eluaat en antistofscreening. Macroscopisch werd een hemo-

globinemie zonder scheiding bij centrifugatie gezien. Een bloeduitstrijk toonde sferocyten, acantocyten, 'ghost cells' en staafvormige bacteriën (zie *Figuur 1C*, Wright-Giemsa $\times 100$ objectief, kleuren bewerkt), duidend op intravasculaire hemolyse en bacteriëmie. Ondanks maximale ondersteuning overleed patiënte een uur na opname op de IC met een geschat Hb van 0,9 mmol/l.

BESPREKING

In beide casussen toonden kort na overlijden abces- en bloedkweken groei van *Clostridium perfringens* (in beide gevallen metronidazol-gevoelig). *C. perfringens*-sepsis met intravasculaire hemolyse is zeldzaam, met als risicofactoren immuungecompromitteerde status en hepatobiliaire pathologie.² Infecties treden vooral, maar niet alleen, op bij oncologische patiënten, zoals deze casussen illustreren.⁴ *C. perfringens* produceert een alfa-toxine dat sferocytose en hemolyse veroorzaakt door via fosfolipase C-activiteit de celmembraanintegriteit te verstoren.³ Deze casussen illustreren dat ondanks snelle eliminatie van de bron en adequate behandeling de aandoening vaak (in 80-100% van de gevallen) fataal is binnen enkele uren na presentatie.² Een recent 'case report' suggereert dat toxine-eliminierende interventies, aanvullend op vroegtijdige broncontrole en adequate antibiotische behandeling, de uitkomst bij patiënten met *C. perfringens*-sepsis met hemolyse kunnen verbeteren.⁴ Bij ernstig zieke patiënten met koorts en onverklaarde hemolyse moet, hoewel zeldzaam, *C. perfringens*-sepsis tijdig worden overwogen als oorzaak. Het vaak snel progressieve beloop maakt efficiënte communicatie tussen het klinisch chemisch laboratorium en behandelend artsen noodzakelijk, zodat zij bij de bevinding van intravasale hemolyse/hemoglobinurie snel kunnen acteren. Sferocyten, 'ghost cells' en bacillen in de perifere bloeduitstrijk zijn indicatief voor deze infectie en kunnen het vermoeden versterken nog voordat bloedkweken bekend zijn.

REFERENTIES

1. Renshof KJ, Sandberg Y, Weerkamp F, et al. Fulminant intravascular hemolysis resulting from *Clostridium perfringens* infection. *Am J Hematol* 2024, doi: 10.1002/ajh.27511. Online ahead of print.
2. Van Bunderen CC, Bomers MK, Wesdorp E, et al. *Clostridium perfringens* septicemia with massive intravascular haemolysis: a case report and review of the literature. *Neth J Med* 2010;68:343-6.
3. Jewell SA, Titball RW, Huyet J, et al. *Clostridium perfringens* α -toxin interaction with red cells and model membranes. *Soft Matter* 2015;11:7748-61.
4. Reffo I, Domini M, Cevolani M, et al. *Clostridium perfringens*-induced massive hemolysis treatment with blood purification to target toxins: a case report. *CEN Case Rep* 2024;13:391-6.