



Klostridijska plinska gangrena nakon laparoskopske kolecistektomije: uloga SARS-CoV-2 virusa – prikaz bolesnice s pregledom literature

Clostridial gas gangrene after laparoscopic cholecystectomy: the role of SARS-CoV-2 virus – a case report and review of literature

Nataša Dropulić¹ , Sanda Stojanović Stipičić¹, Mileva Frankić¹, Ivan Agnić¹, Darko Ilić¹

¹ Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar Split

Deskriptori

KLOSTRIDIJSKA PLINSKA GANGRENA;
LAPAROSKOPSKA KOLECISTEKTOMIJA;
SARS COV-2; SEPTIČKI ŠOK

Descriptors

CLOSTRIDIUM GAS GANGRENE;
LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY;
SARS COV-2; SEPTIC SHOCK

SAŽETAK. Klostridijska plinska gangrena je brzo šireća nekrotična infekcija mekog tkiva s visokim smrtnim ishodom. Rijetka je komplikacija laparoskopske kolecistektomije. Predstavljamo 68-godišnju bolesnicu koja je razvila klostridijsku plinsku gangrenu nakon laparoskopske kolecistektomije. Bolesnica je prethodno bila bez komorbiditeta osim što je 14 dana ranije imala SARS CoV-2 infekciju s blagim respiratornim simptomima. Klostridijska infekcija je nastala neposredno nakon operacije uzrokujući gangrenu trbušne stijenke, septički šok i multiorgansko zatajenje. Unatoč pravovaljanoj i pravodobnoj antibiotskoj terapiji, kirurškom debridementu i ostalim mjerama intenzivnog liječenja, ishod bolesti bio je letalan. Postavljamo si dva pitanja: je li virus SARS CoV-2 mogao biti inicijator letalne kaskade u ove bolesnice i bismo li promijenili ishod da smo odgodili operaciju?

SUMMARY. Clostridium gas gangrene is fast-spreading necrotic infection of soft tissue relevant to high mortality rates. It is a rare complication after laparoscopic cholecystectomy. We present a case of a 68-year old woman who developed clostridial gas gangrene after laparoscopic cholecystectomy. The patient didn't have any comorbidity except SARS CoV-2 infection with mild respiratory symptoms 14 days ago. The infection developed immediately after the operation causing gangrene of the abdominal wall, septic shock and multi-organ failure. Although the patient was treated with appropriate and prompt antibiotic therapy and thorough surgical debridement and with other supportive measures, outcome was lethal. Based on this case we ask ourselves: Could the SARS CoV-2 virus initiate lethal cascade and should we change the outcome if we postponed the operation?

Clostridium perfringens uzrokovana sepsa s pratećom intravaskularnom hemolizom je životno ugrožavajuće stanje s mortalitetom između 70 i 100%.¹ 1960.g. u literaturi je objavljen prvi slučaj klostridijske sepse nakon klasične bilijarne operacije², a 1982.g. objavljena su još 24 slučaja.³ Tako se laparoskopska kolecistektomija smatra sigurnijim zahvatom u odnosu na klasičnu operaciju⁴, 1996.g. objavljen je prvi slučaj klostridijske plinske gangrene nakon laparoskopske operacije.⁵ Danas je poznato da je nastanak klostridijske plinske gangrene nakon operacijskog zahvata povezan s bolestima koje narušavaju imunološki sustav.⁶ SARS CoV-2 infekcija povećava rizik nastanka kardiovaskularnih bolesti i venske tromboembolije^{7–9} i može biti povezana s lošim ishodom nakon planiranih operacijskih zahvata.¹⁰ Nameće se pitanje je li potreban prijeoperacijski screening za utvrđivanje SARS CoV-2 infekcije. Ako utvrdimo da bolesnik ima infekciju, je li potrebna odgoda operacije i ako jest koliko dugo?

Do sada najčešće opisivane poslijeoperacijske komplikacije povezane sa SARS CoV-2 infekcijom su respiratorne i kardiovaskularne. Do sada nije opisana poslijeoperacijska klostridijska plinska gangrena nastala nakon kolecistektomije u bolesnika s nedavno preboljelom SARS CoV-2 infekcijom.

Prikaz bolesnice

Bolesnici u dobi od 68 godina planirana je operacija žučnjaka. Šest mjeseci ranije je zbog akutnog kolangitisa učinjena ERCP-a kojom je uspješno odstranjen konkrement iz glavnog žučovoda. Budući da su se simptomi ponavljali, planirana je kolecistektomija. Iz anamneze je poznato da je bolesnica 14 dana prije prijema u bolnicu imala SARS CoV-2 infekciju s blagim respiratornim simptomima u smislu hunjavice i grlobolje. Infekcija je potvrđena PCR testom. U dogovoru s operaterom odlučeno je ne odgađati operacijski zahvat. U općoj anesteziji pristupilo se laparoskopskoj kolecistektomiji. Tijekom operacije nije bilo znakova izlivanja žuči, a bolesnica je bila hemodinamski stabilna. 18 sati nakon operacije pojavila se bolnost u trbuhu, bolesnica je postala febrilna, blijeda, dispnoična i tahikardna. Na mjestu operacijske rane bio je vidljiv hematoma koji je u operacijskoj dvorani evakuiran te je učinjena hemostaza potkožja. Napravljen je hitan

✉ Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Nataša Dropulić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0001-8938-9048>
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC Split,
Spinčićeva 1, 21000 Split, e-pošta: natasa.dropulic@gmail.com

MSCT abdomena koji je pokazao peritonealno i retroperitonealno plin. Bolesnica je premještena s Klinike za kirurgiju u Jedinicu intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju no već na prijemu bila je razvijena klinička slika septičkog šoka u smislu somnolentnosti, respiratorne insuficijencije, oligurije i protrahirane hipotenzije. Koža je bila blijeda, a na trupu edem i početak crvenila. U laboratorijskim nalazima bili su prisutni pad hemoglobina, povišeni jetreni enzimi, mioglobin i dušični spojevi, poremećaj koagulacije, povišeni upalni parametri i znakovi hemolize (značajan pad eritrocita i taman urin). U ABS-u bila je prisutna metabolička acidoza s visokim laktatima. Temeljem kliničke slike, radiološkog nalaza i laboratorijskih nalaza postavljena je sumnja na klostridijsku plinsku gangrenu te je u tom smjeru liječenje usmjereno. Bolesnica je intubirana i mehanički ventilirana, primjenjena je ciljna trojna antibiotska terapija, vazoaktivna potpora, uključena je bubrežna nadomjesna terapija s purifikatorom krvi i ostala intenzivna terapija. Nakon nekoliko sati razvijena je nekroza mekog tkiva, mišića trupa i desne natkoljenice. Učinjene su nekrektomija i fascijektomija. Unatoč provedenim svim mjerama intenzivnog i kirurškog liječenja bolesnica je 24 sata nakon prijema u JIL preminula. Dijagnoza klostridijske plinske gangrene je potvrđena mikrobiološkim nalazom tkiva iz kojeg su izolirani *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* i *Morganella morganii*.

Rasprava

Clostridium perfringens je dio crijevne flore većine ljudi. Uznapredovala dob povećava rizik od klostridijske infekcije neovisno o drugim komorbiditetima, jer se s godinama povećava količina bakterija u crijevima.¹¹ *Clostridium perfringens* je izoliran iz 1–19% izvađenih žučnjaka.¹² Patogeneza klostridijske sepse nakon kolecistektomije i danas je nejasna, jer je učestalost niska u odnosu na postotak ljudi koji je imaju u probavnom sustavu. Ipak, infekcija je vjerojatno povezana s hipoksijom tkiva u kojem se nakupljaju *Clostridium* i druge bakterije. Pneumoperitoneum, pozitivan intra-abdominalni tlak i kontinuirani protok ugljičnog dioksida smanjuju protok krvi u abdominalnoj stijenci i tako stvaraju relativnu hipoksiju tkiva. Bakterije brzo rastu i stvaraju toksine, a osobito su važni alfa i teta toksini koji potiču stvaranje vaskularnih ugrušaka i lizu stanica i na taj način pojačavaju tkivnu hipoksiju, nekrozu i stvaranje plina. Sinergistički učinak anaerobnih i aerobnih mikroorganizama objašnjava fulminantni tijek bolesti.¹³

Početni simptomi uključuju jaku bol nesrazmjernu na lokalni nalaz, visoku tjelesnu temperaturu i eritem. Kasnije se javljaju oteklina i diskoloracija mekog tkiva i krepitacije. U neliječenih bolesnika septički šok i multiorgansko zatajenje vode u smrt. U ranom stadiju

dijagnozu nije lako postaviti, jer simptomi često upućuju na celulitis, formaciju apscesa i peritonitis. Upravo je to problem, jer rana dijagnoza omogućava rano liječenje i povećava mogućnost izlječenja. Iako MR i UZV mogu pomoći u detekciji plina i postavljanju dijagnoze, ipak je zlatni standard biopsija tkiva. Alternativno, ako sumnjamo na nekrotizirajuću infekciju kože, a prije učinjene radiološke obrade ili uzimanja tkiva za biopsiju, možemo koristeći LRINEC score u ranoj fazi utvrditi radi li se o celulitisu/apscesu ili nekrotizirajućem fasciitisu.¹⁴ Naša bolesnica je imala LRINEC score 7, dakle 50–75% mogućnost da se radi o nekrotizirajućem fasciitisu.

Kada je dijagnoza potvrđena nužna je rigorozna nekrektomija s radikalnom ekscizijom tkiva. Odgođen zahvat povećava mortalitet.¹⁵ Temeljem kliničke slike i laboratorijskih nalaza odmah je nakon prijema u Jedinicu intenzivnog liječenja postavljena sumnja na klostridijsku plinsku gangrenu te je hitno učinjena ekscizija prednje trbušne stijenke, leđa, preponske regije i proksimalnog dijela desne natkoljenice.

U liječenju je indicirana primjena više antibiotika širokog spektra kao što su penicilin i klindamicin, vankomicin, tazobaktam ili karbapenem te 3. generacija cefalosporina (ceftriaxon).¹⁶ Bolesnici je primjenjena trojna antibiotska terapija.

Intravenjski antibiotici i rani kirurški debridement nekrotičnog tkiva smanjuju smrtnost za 30%, a dodatak hiperbaričnog kisika u terapiju smanjuje smrtnost za još 5–10%. Hiperbarični kisik pojačava baktericidni učinak antibiotika i oksigenaciju, poboljšava reperfuziju ozljeđenog tkiva i uzrokuje vazokonstrikciju smanjujući edem tkiva.¹⁷ Učinci hiperbaričnog kisika su prepoznati u kliničkoj praksi zbog čega ga neki liječnici uključuju u standardnu terapiju. Našoj bolesnici nismo primjenili hiperbarični kisik, jer je bila hemodinamski nestabilna za tu vrstu terapije, a također zbog nedovoljno istraživanja još uvijek nema konačnog zaključka o njegovoj primjeni.

Tijekom kratkog liječenja primjenjene su i ostale mjere intenzivnog liječenja uključujući kontinuiranu analgeziju, kristaloidne otopine, elektrolite, albumine, koncentrate eritrocita, gastroprotekciju, tromboprolaksu, vazoaktivnu potporu i bubrežnu nadomjesnu terapiju s purifikatorom krvi.

Unatoč svim poduzetim mjerama bolesnica je 24 sata nakon prijema u Jedinicu intenzivnog liječenja preminula.

Postavlja se pitanje jesmo li mogli izbjeći ovakav kraj i koliko je netom preboljela SARS CoV-2 infekcija doprinijela nastanku bolesti i ovako fulminantnom tijeku.

Provedeno je više istraživanja kojima se utvrdila povezanost između poslijeoperacijskih komplikacija s prethodno preboljelom SARS CoV-2 infekcijom. 2021.g. objavljeni su rezultati velikog multicentričnog istraživanja u kojem je sudjelovalo 3127 necijepljenih

bolesnika koji su bili podvrgnuti hitnom ili planiranom operacijskom zahvatu. Utvrdilo se da je u bolesnika koji su imali SARS CoV-2 infekciju prije operacije četiri puta veća smrtnost nego u bolesnika koji prethodno nisu imali infekciju. Rizik od povećanog mortaliteta nestaje ako je infekcija bila 7 ili više tjedana prije operacije.¹⁸

Suprotno, 2022.g. objavljena je studija koja nije pokazala povezanost između prethodno preboljele SARS CoV-2 infekcije i poslijeoperacijskih komplikacija, uključujući infekcije. U istraživanju je sudjelovalo 71144 bolesnika. Važno je naglasiti da u ovom istraživanju nisu sudjelovali bolesnici koji su imali teški oblik SARS CoV-2 infekcije.¹⁹

Naša bolesnica je imala SARS CoV-2 infekciju 14 dana prije operacije te bismo temeljem prvog istraživanja imali elemenata za povezivanje smrtonosne infekcije sa SARS Cov-2 virusom. Međutim, ako uzmemo u obzir drugo istraživanje, a broj ispitanika nije zanemariv, blagi simptomi SARS CoV-2 infekcije teško se mogu dovesti u vezu s povišenim poslijeoperacijskim mortalitetom. Iz navedenog slijedi da su do sada provedena istraživanja nedovoljna da bismo mogli sa sigurnošću zaključiti koliki je utjecaj SARS CoV-2 infekcije na poslijeoperacijske komplikacije. Također, potrebno je imati na umu da je svaki bolesnik poseban u smislu genetskog nasljeđa i komorbiditeta i da je individualan pristup nužan u liječenju.

Zaključak

Klostridijska plinska gangrena je smrtonosna bolest ukoliko se na vrijeme ne prepozna i ne liječi. Istraživanja su pokazala porast poslijeoperacijskih komplikacija nakon preboljele SARS CoV-2 infekcije. Stoga nije isključeno da je kod naše bolesnice upravo SARS CoV-2 infekcija bila inicijator zbiljavanja koja su uzrokovala smrt.

Vjerujem da ćemo se svi mi kliničari složiti da je potrebno odgoditi elektivni operacijski zahvat bolesniku koji je prije manje od 6 tjedana imao težak oblik SARS CoV-2 infekcije. Ali, što je s bolesnicima koji su imali srednje težak ili blagi oblik infekcije i koji je period siguran za odgodu operacije? To su pitanja na koja još čekamo odgovor.

LITERATURA

1. Rogstad B, Ritland S, Lunde S, Hagen AG. Clostridium Perfringens septicaemia with massive hemolysis. *Infection*. 1993; 21:60–2.
2. Turner FP. Fatal Clostridium Welchii Septicemia Following Cholecystectomy. *Am J Surg*. 1964;108:3–7.
3. Graybeal GE. Clostridial sepsis following biliary surgery: a report of three patients and a review of the literature. *Del Med J*. 1982;54(9):493–8.
4. Teixeira J, Ribeiro C, Moreira LM, de Sousa F, Pinho A, Graça L, Maia JC. Laparoscopic cholecystectomy and open cholecystectomy in acute cholecystitis: critical analysis of 520 cases. *Acta Med Port*. 2014;27(6):685–91.
5. Bush GW, Clements RH, Phillips M, Kent RB., Jr Clostridium perfringens sepsis with intravascular hemolysis following laparoscopic cholecystectomy: a newly reported complication. *Am Surg*. 1996;62(4):326–7.
6. Chew SS, Lubowski DZ. Clostridium septicum and malignancy. *ANZ J Surg*. 2001;71:647–9.
7. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Lindmark K, Fors Connolly AM. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet*. 2021;398(10300):599–607.
8. Huang L, Yao Q, Gu X, i sur. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021;398(10302):747–758.
9. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3):583–590.
10. Reynolds IS, Ryan EJ, Martin ST. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an ever-changing landscape. *Anaesthesia*. 2022;77(7):832–833.
11. Leal J, Gregson DB, Ross T, Church DL, Laupland KB. Epidemiology of Clostridium species bacteremia in Calgary, Canada, 2000–2006. *J Infect*. 2008;57:198–203.
12. Magee HR. Clostridium perfringens infection of the biliary tract. *ANZ Journal of Surgery*. 1967;37(2):177–183.
13. Stevens DL, Aldape MJ, Bryant AE. Life-threatening clostridial infection Clostridium perfringens alpha toxin: characterization and mode of action. *Anaerobe*. 2012;18:254–259.
14. Hoels V, Kempa S, Prantl L, Ochsenbauer K, Hoels J, Kehrer A, Bosselmann T. The LRINEC Score – An Indicator for the Course and Prognosis of Necrotizing Fasciitis? *J Clin Med*. 2022;11(13): 3583.
15. Mittermair RP, Schobersberger W, Hasibeder W. Necrotizing fasciitis with Clostridium perfringens after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2002;16:716.
16. Chernyadyev SA, Ufimtseva MA, Vishnevskaya IE, Bochkarev YM, Ushakov AA, Beresneva TA, Galimzyanov FV, Khodakov VV. Fournier's Gangrene: Literature Review and Clinical Cases. *Urol Int*. 2018;101(1):91–97.
17. Chantre C, Foucher S, Le Hot H, Lefort H, Blatteau JÉ. [Hyperbaric oxygen therapy, a little-known discipline]. *Rev Infirm*. 2018;67(242):14–15.
18. Nepogodiev D, Simoes JF, Li E, i sur. COVIDSurg Collaborative; GlobalSurg Collaborative. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. *Anaesthesia*. 2021;76(6):748–758.
19. Quinn KL, Huang A, Bell AM, i sur. Complications Following Elective Major Noncardiac Surgery Among Patients With Prior SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Network Open*. 2022; 5(12).