

# Clostridi

**Bacilli G+**, mobili, raramente capsulati. producono spore con diametro maggiore di quello batterico

**Anaerobi obbligati**, non hanno citocromi e catalasi, producono ATP fermentando zuccheri o aminoacidi. Sono danneggiati dall'ossigeno

Ubiquitari, si trovano in terreno, acqua, ecc, e fanno parte della normale flora microbica gastroenterica. La maggior parte sono saprofiti, ma alcuni sono patogeni (introduzione accidentale nei tessuti profondi di batteri, o di spore, o assunzione alimentare delle tossine.



TABELLA 37-1. Principali clostridi patogeni e malattie umane ad essi associate\*

SPECIE	MALATTIA ASSOCIATA	FREQUENZA
<i>C. difficile</i>	Diarrea da trattamento antibiotico, colite pseudomembranosa	Comune
<i>C. perfringens</i>	Infezioni dei tessuti molli (cellulite, miosite suppurativa, mionecrosi o gangrena gassosa), intossicazioni alimentari, enterite necrotizzante, setticemia	Comune
<i>C. septicum</i>	Gangrena gassosa, setticemia	Non comune
<i>C. tertium</i>	Infezioni opportunistiche	Non comune
<i>C. botulinum</i>	Botulismo	Non comune
<i>C. tetani</i>	Tetano	Non comune
<i>C. barati</i>	Botulismo	Raro
<i>C. butyricum</i>	Botulismo	Raro
<i>C. histolyticum</i>	Gangrena gassosa	Raro
<i>C. novyi</i>	Gangrena gassosa	Raro
<i>C. sordelli</i>	Gangrena gassosa	Raro

\* Altre specie di clostridi sono state associate a malattia nell'uomo ma principalmente come patogeni opportunisti. Inoltre, alcune specie (quali *C. clostridioforme*, *C. innocuum*, *C. ramosum*) sono comunemente isolate ma sono raramente associate a malattia.

# Clostridium perfringens

Frequentemente isolato in campioni clinici, può essere un semplice commensale o dare gravissime malattie. Il potere patogeno è dovuto principalmente a 12 tossine. Diversi tipi di *C. perfringens* producono diverse tossine

La **tossina  $\alpha$** , la più importante è l'unica prodotta da tutti i tipi di *C. perfringens*, provoca **lisi di eritrociti, leucociti, cellule endoteliali**.

L'enterotossina è termolabile, si lega a recettori dell'epitelio nell'intestino tenue ed altera il trasporto di ioni e fluidi.

Produce diversi enzimi degradativi (proteasi, ialuronidasi, collagenasi, ecc.) che distruggono i tessuti e promuovono la diffusione dell'infezione.

TABELLA 40-3. Fattori di virulenza associati al *Clostridium perfringens*

Fattori di virulenza	Attività biologica
$\alpha$ -tossina	Tossina letale; fosfolipasi C (lecitinasi); aumenta la permeabilità vascolare; emolisina; produce attività necrotizzante, come nella mionecrosi
$\beta$ -tossina	Tossina letale; attività necrotizzante
$\epsilon$ -tossina	Tossina letale; permeasi
$\iota$ -tossina	Tossina letale, binaria; attività necrotizzante; adenosindifosfato (ADP)
$\delta$ -tossina	Emolisina
$\theta$ -tossina	Emolisina labile al calore ed all'ossigeno; citolitica
$\kappa$ -tossina	Collagenasi; gelatinosi; attività necrotizzante
$\lambda$ -tossina	Proteasi
$\mu$ -tossina	Ialuronidasi
$\nu$ -tossina	Desossiribonucleasi; emolisina; attività necrotizzante
Enterotossina	Altera la permeabilità di membrana nell'ileo (citotossica, enterotossica); superantigene
Neuraminidasi	Altera i recettori gangliosidici della superficie cellulare; promuove la trombosi capillare

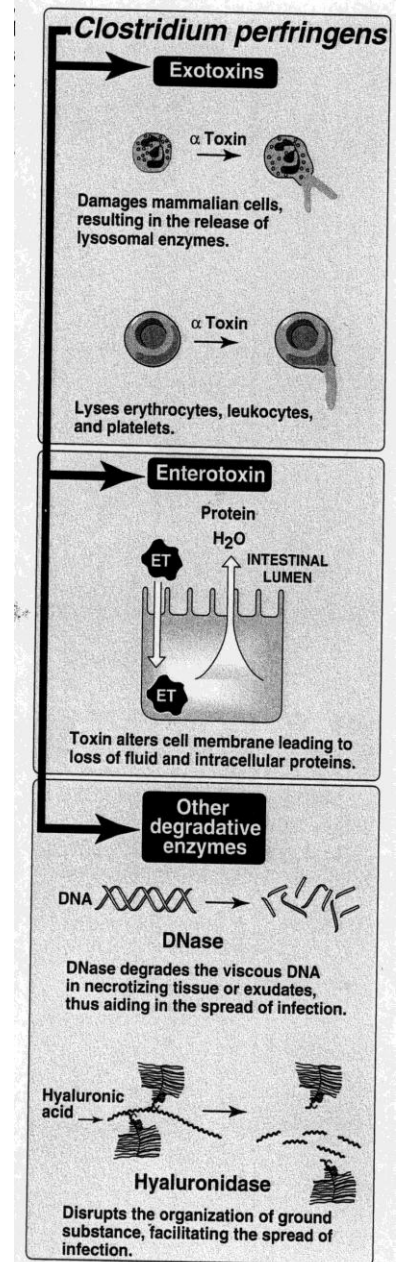


Figure 17.4  
Toxins and degradative enzymes produced by *Clostridium perfringens*. [ET = enterotoxin.]



**Gangrena gassosa.** Le spore introdotte (ferite, traumi, ecc.) germinano se il potenziale tissutale di ossidoriduzione diminuisce (per scarsa circolazione o danno tissutale). Spesso c'è coinfezione con altri batteri, fra cui anaerobi facoltativi che consumano l'ossigeno e favoriscono la crescita del C. Le tossine causano grave morte cellulare e gli enzimi distruggono il tessuto, favorendo la diffusione dell'infezione.

La fermentazione dei carboidrati tissutali produce gas, che si accumula nel sottocutaneo e produce un caratteristico crepitio alla palpazione (da cui il nome). Si formano copiosi essudati, e cattivo odore. Col progredire dell'infezione, l'aumentata permeabilità dei capillari consente alle tossine di diffondere ad altri siti, con effetti sistemici (shock, blocco renale, emolisi intravascolare, ecc.)



**FIGURA 37-4.** Cellulite da clostridio. I clostridi possono essere introdotti nei tessuti durante un intervento chirurgico o in seguito ad un trauma. Questo paziente ha subito una frattura composta della tibia. Cinque giorni dopo il trauma, la cute ha perso colore e si sono sviluppate bolle e necrosi. Si potevano osservare un essudato sierolematico e produzione di gas nel sottocutaneo, ma non c'era nessuna evidenza di necrosi muscolare. Il paziente guariva senza reliquati. (Da Lambert H, Farrar W, editors: *Infectious diseases illustrated*, London, 1982, Gower).

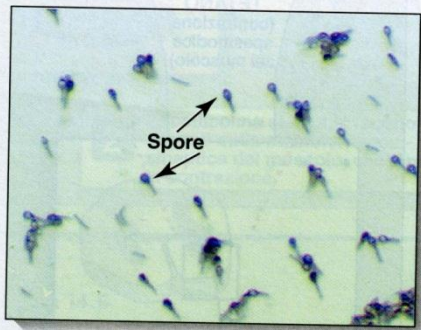
**Cellulite anaerobia.** Infezione del connettivo, non invade il tessuto muscolare

**Intossicazione alimentare**. Malattia comune, ma sottostimata, con breve incubazione (8-24h) , senza febbre o vomito, ma con crampi addominali e diarrea acquosa. Guarigione in 1-2 giorni. Di solito c'è una cottura non sufficiente per eliminare le spore, il cibo non viene refrigerato per cui si ha germinazione e proliferazione del C. Il riscaldamento del cibo (a 70°C) può distruggere la tossina.

Si stimano 1.000.000 casi/anno negli USA

# Clostridium tetani

Batterio ubiquitario, si trova nel terreno e colonizza il tratto gastroenterico. Malattia rara dove si pratica la vaccinazione (In Italia circa 100 casi/anno), nei Paesi più poveri da' oltre 1.000.000 casi con mortalità superiore al 20%

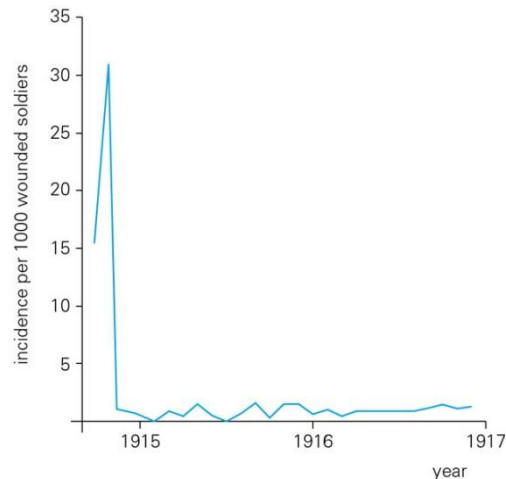


**Figura 14.8**  
Microfotografia di *Clostridium tetani* che mostra le spore terminali.

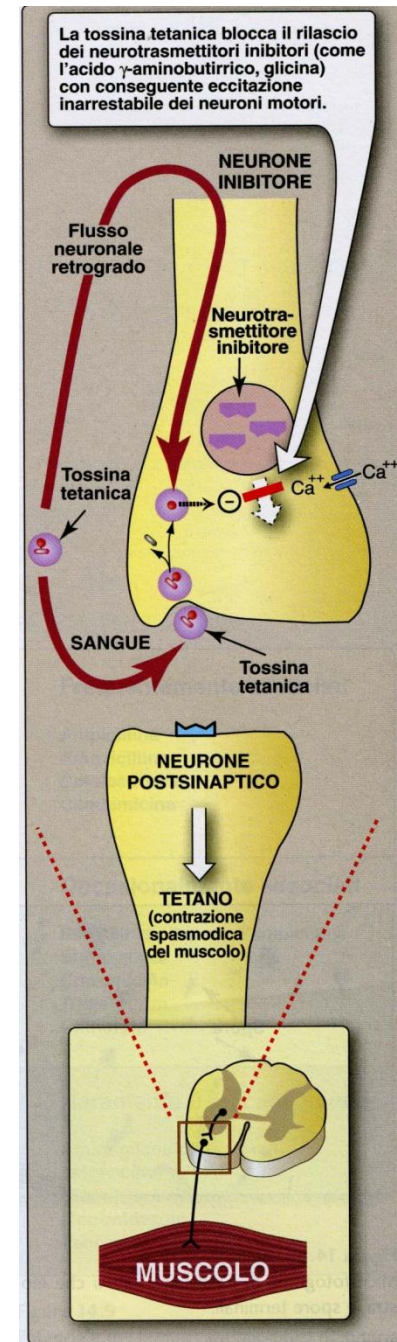
**L'immunizzazione passiva ha ridotto significativamente l'incidenza del tetano durante la prima guerra mondiale fra i soldati Inglesi**

La tossina tetanica, trasportata per via ematica o neuronale, blocca il rilascio del neurotrasmettitore inibitore, con conseguente paralisi spastica.

Disponibile sia vaccino (basato su anatossina) che siero (immunoglobuline per immunizzazione passiva post-esposizione)



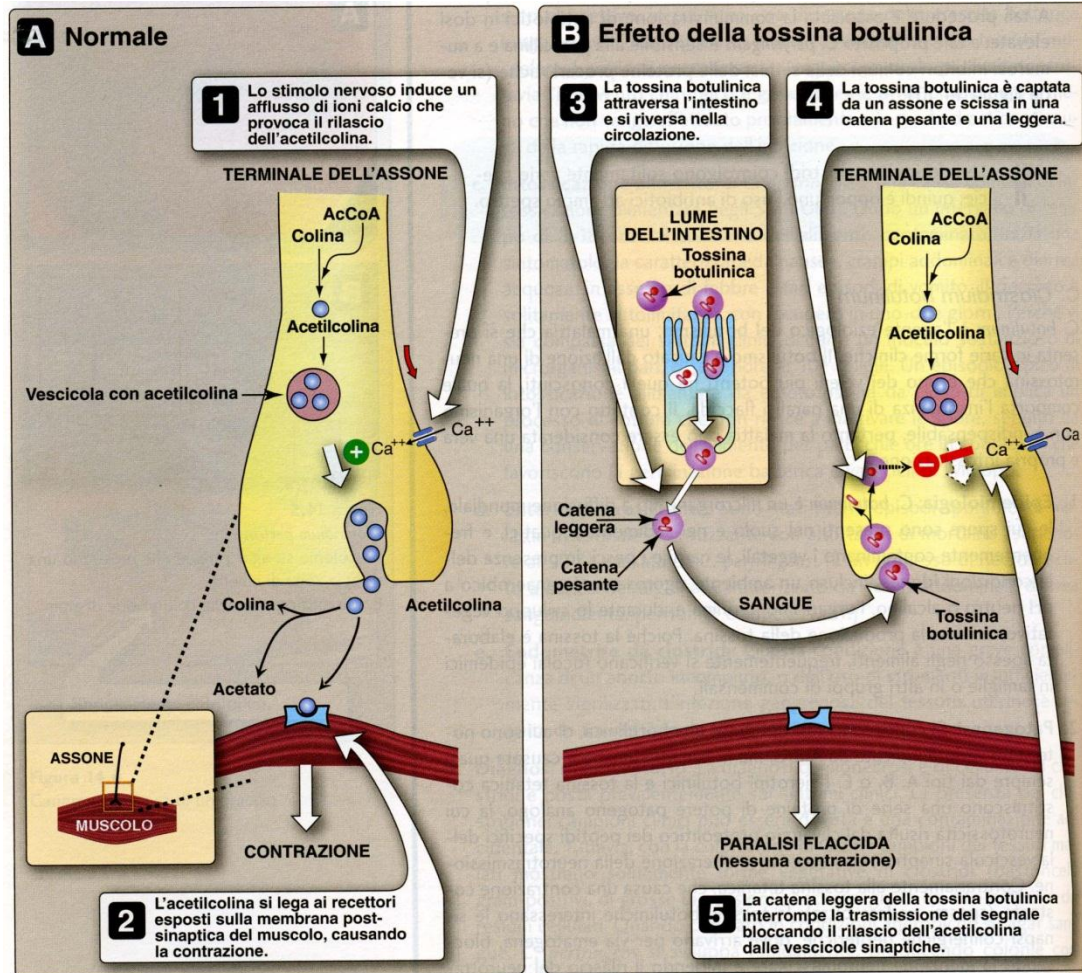
© [Fleshandbones.com](http://Fleshandbones.com) Mims et al: Medical Microbiology 2E





# Clostridium botulini

Batterio saprofito del suolo, si tratta di una intossicazione data dall'ingestione di cibi contaminati, in cui il batterio moltiplicandosi ha prodotto la tossina. Malattia molto grave con alta mortalità causa paralisi flaccida bloccando la trasmissione dell'acetilcolina a livello della giunzione neuromuscolare.



# Clostridium botulini

Botulismo alimentare, con adeguate terapie di supporto ha mortalità ridotta dal 70% al 10%.

Botulismo infantile: causato da una vera infezione. Il clostridio (assunto per lo più con alimenti tipo miele contaminato da spore) colonizza l'intestino di bambini piccoli (3-24 settimane) (negli adulti non può crescere per la competizione con la flora residente) e produce le neurotossine in vivo. I primi segni sono aspecifici (costipazione, problemi di alimentazione) che progrediscono (letargia, perdita tono muscolare, paralisi flaccida). Il trattamento è soprattutto sintomatico, prolungato nel tempo.

Botulismo da ferite: il C. produce la tossina nelle ferite contaminate, si tratta di una forma rara

Negli USA, si verificano circa 145 casi/anno (15% alimentari, 65% infantile, 20% da ferita). I casi più frequenti di botulismo alimentare derivano di solito da cibi conservati preparati in casa. I casi più frequenti di botulismo da ferita sono associati all'iniezione di eroina, specialmente in California.

Nel 2005 sono stati riportati 22 casi in Italia

# Clostridium difficile

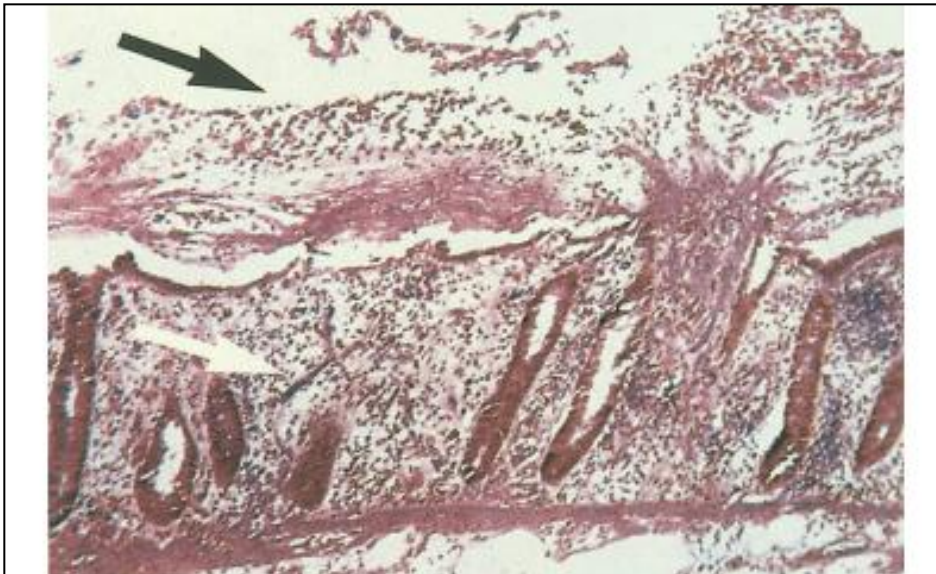
Tossinogeno, ubiquitario, presente in suolo ed acqua. Isolato dal 3% di adulti sani, e fino al 20% in pazienti ospedalizzati, senza sintomatologia

Causa **enterocoliti e coliti** pseudomembranose, spesso in seguito a terapia antibiotica (alterazione della flora endogena). *Ipotizzato un coinvolgimento in riacutizzazione del morbo di Crohn, colite ulcerativa, ostruzioni intestinali*

## *Clostridium difficile*

**Antibiotic-associated diarrhea:** Acute diarrhea generally developing 5 to 10 days after initiation of antibiotic treatment (particularly clindamycin, penicillins, and cephalosporins); may be brief and self-limited or more protracted

**Pseudomembranous colitis:** Most severe form of *C. difficile* disease with profuse diarrhea, abdominal cramping, and fever; whitish plaques (pseudomembranes) over intact colonic tissue seen on colonoscopy



**Colite pseudomembranosa: infiammazione della mucosa intestinale con la formazione di una falsa membrana composta da batteri, leucociti, fibrina, piastrine materiale necrotico**

**Colite da terapia antibiotica causata da *C. difficile*. La sezione istologica mostra una intensa risposta infiammatoria, con la caratteristica placca (indicata dalla freccia) sovrastante la normale mucosa intestinale (freccia bianca).**



## Produce due tossine: enterotossina (a) e citotossina (B)

**TABLE 40-5.** Virulence Factors Associated with *Clostridium difficile*

<b>Virulence Factor</b>	<b>Biologic Activity</b>
Enterotoxin (toxin A)	Produces chemotaxis; induces cytokine production with hypersecretion of fluid; produces hemorrhagic necrosis
Cytotoxin (toxin B)	Induces depolymerization of actin with loss of cellular cytoskeleton
Adhesin factor	Mediates binding to human colonic cells
Hyaluronidase	Produces hydrolytic activity
Spore formation	Permits organism's survival for months in hospital environment

**E' parte della flora normale, soprattutto in pazienti ospedilizzati, per cui l'isolamento del batterio indica colonizzazione, ma non malattia. Per la diagnosi si ricercano le tossine mediante saggi immunoenzimatici. Nei casi lievi, basta smettere la terapia antibiotica per controllare C. difficile. Nei casi più gravi bisogna usare terapie antibiotiche specifiche per eliminare C., ma spesso ci sono recidive dovute alla germinazione delle spore, per cui è necessario ripetere la terapia.**