



## 🕒 Clostridium perfringens

Morales–Ramírez Fernando\*

### Resumen

*Clostridium perfringens* forma parte de la microbiota intestinal del ser humano y otros animales, sin embargo, en ciertas condiciones como isquemia, neutropenia y trombocitopenia, puede convertirse en una bacteria patógena y causar una gran variedad de enfermedades. Posee una amplia gama de factores de virulencia entre los cuales están 12 toxinas (de la  $\alpha$  a  $\nu$ ), una enterotoxina, una hemolisina y una neuraminidasa que le confieren patogenicidad. El diagnóstico presuntivo se realiza por hallazgos clínicos y patológicos, se confirma con el aislamiento del microorganismo mediante cultivos bacteriológicos, análisis bioquímicos y ELISA. La gangrena gaseosa, la enteritis necrotizante y la intoxicación alimentaria aguda son algunas de las enfermedades que causa la infección por este microorganismo, la primera debe ser tratada de forma agresiva con debridamiento quirúrgico, la segunda con antibióticos y resección quirúrgica del intestino necrótico, mientras que la última se resuelve de 24 a 48 horas y no requiere tratamiento.

**Palabras clave:** *Clostridium perfringens*, enteritis necrotizante, factores de virulencia, gangrena gaseosa, microbiología.

## Clostridium perfringens

### Abstract

*Clostridium perfringens* is part of the normal human intestinal microbiota, however under certain circumstances such as ischemia, neutropenia and thrombocytopenia, it can become a pathogenous bacteria and be held responsible for a variety of disease. It presents many virulency factors, 12 of wich are toxins, an enterotoxin, a hemolysin and a neuromidase wich provide its pathogenic properties. Diagnosis is made by clinical and pathological data, and is confirmed by the actual growth of the microoganism, biochemical analysis and Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA). Some of the disease caused by this microorganism are gas gangrene, necrotizing gangrene and acute food poisoning. The first one should be treated aggressively by surgical debridement, the second one with antibiotics and surgical resection of necrotic intestine while the last one will resolve itself in 24 to 48 hours and requires no treatment.

**Key words:** *Clostridium perfringens*, gas gangrene, microbiology, necrotizing enteritis, virulency factors.

\*Estudiante de 7mo semestre, Médico Cirujano y Partero en el Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.  
Copan 189, Colonia Monumental, Guadalajara Jalisco. Teléfono 3314679410.  
Contacto al correo electrónico: ferman.domr@hotmail.com  
Morales-Ramírez F. *Clostridium perfringens*. *Rev Med MD* 2010;2(2):107-110.

## Introducción

*Clostridium perfringens*, conocido anteriormente como *Bacillus aerogenes capsulatus* o *Clostridium welchii*, fue descubierto por William Welch y colaboradores en 189.<sup>1</sup> Se encuentra en el tracto intestinal de humanos y otros animales como microbiota, así como en el suelo, aguas residuales y materia en descomposición.<sup>2,3</sup> Ya que es encontrado virtualmente en todos los tipos de suelo y en el intestino de la mayoría de los animales, algunos autores sugieren que es el organismo patógeno más ubicuo en el mundo.<sup>3</sup> Esta bacteria saprófita puede convertirse en patógeno en ciertas condiciones como isquemia, neutropenia y trombocitopenia. *C. perfringens* puede causar varias enfermedades entre las que están gangrena gaseosa, celulitis, enteritis necrotizante e intoxicación alimentaria.<sup>4</sup>

## Microbiología

El género *Clostridium* consiste en un grupo de bacterias grampositivas anaerobias que forman esporas resistentes al calor. *C. perfringens* es diferente a otras especies ya que es inmóvil y no forma esporas *in vitro* a menos que se usen medios de cultivo especiales. Esta bacteria es fermentativa y crece rápido en medios que contienen carbohidratos; bajo estas condiciones produce abundantes cantidades de H<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> que le ayudan a mantener un ambiente anaeróbico. La síntesis de una o más de las principales toxinas de *C. perfringens* (toxinas α, β, ε, y ι) se utiliza para clasificar a las cepas en 5 tipos (A, B, C, D y E).<sup>2</sup>

## Patogenia e inmunidad

*C. perfringens* posee una amplia gama de factores de virulencia entre los que están 12 toxinas (de la α a v), una enterotoxina, una hemolisina y una neuraminidasa, permitiéndole ser responsable de una gran variedad de enfermedades de diferentes grados de severidad.<sup>2</sup>

**Tabla 1.** Enfermedades causadas por *Clostridium perfringens*.

Tipos de <i>C. perfringens</i>	Enfermedad que producen
A	Gangrena gaseosa, intoxicación alimentaria, enteritis necrotizante en niños, enteritis necrotizante en aves de corral.
B	Disentería en el cordero, enterotoxemia en ovejas, potros y cabras.
C	Enterotoxemia en ovejas, enteritis necrotizante en animales y en el humano.
D	Enterotoxemia en la oveja.
E	Enteritis en conejos

Tomado y modificado de Rood J. I., & Cole, S. T. Molecular genetics and pathogenesis of *Clostridium perfringens*. *Microbiol Rev* 1991; 55(4), 621-648. Y Titball R. W. Gas gangrene: an open and closed case. *Microbiology* 2005;151(Pt 9), 2821-2828.

La toxina α es el factor de virulencia más importante en la patogenia de la gangrena gaseosa; es una metaloenzima con actividades de fosfolipasa C y esfingomielinasa.<sup>2</sup> Hidroliza las membranas celulares de eritrocitos, células endoteliales y músculo, inactiva leucocitos y tiene efectos cardiodepresores como bradicardia e hipotensión. Además, recientemente se ha demostrado que la toxina α reduce de manera rápida e irreversible la perfusión del musculo esquelético, esto ocurre por la formación intravascular de agregados de plaquetas activadas, leucocitos y fibrina que ocluyen los vasos sanguíneos.<sup>5,6,7</sup>

Las cepas de *C. perfringens* de tipo B y C producen toxina β, sin embargo, las cepas tipo C son más importantes en el humano ya que son las responsables de la enteritis necrotizante. Esta toxina es una proteína de 35 kDa que forma poros en ciertas células, lo que conlleva a inflamación y lisis celular; esta proteína actúa rápidamente en el intestino delgado, observándose daño dentro de la primera hora de exposición. En individuos normales, la toxina β es rápidamente inactivada por la tripsina que se encuentra en el intestino delgado. En situaciones donde los niveles de tripsina son bajos (como en inanición) los niveles de toxina β son mucho mayores lo que se traduce en necrosis del epitelio intestinal.<sup>2,8</sup>

La toxina ε es producida por las cepas tipo B y D de *C. perfringens* y es causa de una enfermedad fatal (enterotoxemia) en varios animales de granja. A pesar de que se han aislado cepas productoras de toxina ε en humanos, aún no se sabe si esta toxina es causa de enfermedad en el hombre. La toxina ι es producida por las cepas tipo E de *C. perfringens* y consiste en dos proteínas diferentes, iota b (Ib), una proteína de anclaje que forma complejos de alto peso molecular, que genera poros a través de los cuales entra iota a (Ia), una ADP-ribosil transferasa que altera el citoesqueleto.<sup>2,9,10</sup>

Los 5 tipos de *C. perfringens* producen toxina θ, también conocida como θ-hemolisina, perfringolisina o citolisina tiol-activada. Es una citolisina dependiente de colesterol que forma grandes poros en membranas que contienen colesterol. Se ha demostrado que esta toxina es citotóxica para polimorfonucleares y juega un papel importante en la resistencia de esta bacteria a ser eliminada por macrófagos.<sup>2,11</sup>

La toxina μ es una hialuronidasa que degrada el ácido hialurónico, un importante componente del tejido conectivo.<sup>2</sup>

La toxina δ es una de las tres hemolisinas producidas por cepas tipo B y C de *C. perfringens* y se caracteriza por ser citotóxica para las células que expresan G<sub>m2</sub> en su membrana.<sup>12</sup>

Todos los tipos de *C. perfringens* producen una neuraminidasa que escinde los residuos de ácido acetilneuramínico de glicoproteínas, glucolípidos y oligosacáridos y puede tener un papel importante en la patogenia de la enfermedad al destruir receptores moleculares de las superficies celulares o degradar tejido conectivo.<sup>2</sup>

La enterotoxina de *C. perfringens* es un polipéptido de 319 aminoácidos, forma poros en la membrana plasmática de células sensibles llevándolas a su muerte, ya sea por apoptosis o por presión oncótica.<sup>13</sup> La enterotoxina se acumula dentro de la bacteria formando cuerpos de inclusión, después de la

Tabla 2. Toxinas que produce *Clostridium perfringens*

Tipo de <i>C. perfringens</i>	$\alpha$	$\beta$	$\epsilon$	$\iota$	$\delta$	$\theta$	$\kappa$	$\lambda$	$\mu$	$\nu$	Neuroaminidasa	Enterotoxina
A	+++	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+
B	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
C	+	++	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+
D	+	-	++	-	-	+	+	+	+	+	+	+
E	+	-	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+

Tomado y modificado de Rood, J. I., & Cole, S. T. Molecular genetics and pathogenesis of *Clostridium perfringens*. *Microbiol Rev* 1991; 55(4), 621-648.

lisis de la bacteria en el intestino la toxina es liberada donde ejerce su función.<sup>2</sup>

Otras toxinas producidas por las diferentes cepas de *C. perfringens* son la toxina  $\kappa$ , una colagenasa; la toxina  $\lambda$ , una proteasa y la toxina  $\nu$ , una nucleasa.<sup>2</sup>

### Enfermedades clínicas

La gangrena gaseosa (también llamada mionecrosis por clostridios) es una enfermedad que ataca el músculo; afecta principalmente a ancianos, diabéticos o víctimas de accidentes. Esta enfermedad está asociada a dos eventos, primero la bacteria tiene que introducirse a tejidos blandos, frecuentemente por lesiones traumáticas que involucran la entrada de tierra o materia orgánica que contienen *C. perfringens* en ella; segundo, ya que la bacteria es anaerobia, el suministro de sangre en el tejido infectado debe de verse afectado en alguna manera.<sup>3</sup> Si las condiciones para el crecimiento de la bacteria son óptimas, los signos clínicos de gangrena pueden aparecer en tan solo 6 horas después del traumatismo.<sup>11</sup> La gangrena se extiende rápidamente y puede llegar a shock y muerte si no es tratada, caracterizándose por necrosis del músculo esquelético y producción de gas. Macroscópicamente es obvia la liberación de gas, el músculo esta edematoso, pálido y no sangra o se contrae cuando se corta. A diferencia de otras infecciones necrotizantes, la gangrena gaseosa muestra muy poca inflamación en el examen histológico.<sup>6</sup> Las principales toxinas involucradas en la patogenia de la gangrena gaseosa son la toxina  $\alpha$  y la toxina  $\theta$ .<sup>11</sup>

La celulitis por clostridios es una infección de tejidos blandos que remeda clínicamente a la fascitis necrotizante pero más superficial. Ocurre después de alguna cirugía o trauma pero puede presentarse espontáneamente en asociación a una enfermedad maligna, involucrando grasa y tejido celular subcutáneo, destacando la producción de gas. Como la celulitis por clostridios es más superficial que la gangrena gaseosa, la fascia y el músculo son aún viables.<sup>6</sup>

La enteritis necrotizante, también llamada *Draimbrand* o *Pigbel*, es una infección que amenaza la vida causada por *C. perfringens* tipo C. La enfermedad se caracteriza por una necrosis segmentaria del yeyuno y está asociada a una alta mortalidad. Fue reportada por primera vez en Alemania después de la segunda guerra mundial en niños y adultos que comieron grandes cantidades de carne y vegetales; en ese tiempo la enfermedad fue llamada *Darmbrand* que significa "intestinos quemados".<sup>5</sup> Esta enfermedad es endémica en el sureste de Asia y particularmente en Papúa Nueva Guinea, sin embargo, aunque menos común, también ocurre en países desarrollados en pacientes diabéticos. Los factores de riesgo

de padecer enteritis necrotizante son niveles bajos de tripsina, una dieta baja en proteínas, enfermedad pancreática o consumo de camote que contiene altas concentraciones de inhibidores de tripsina.<sup>8</sup> Se caracteriza por diarrea con sangre, dolor abdominal y distensión.<sup>5</sup>

La intoxicación alimentaria por *C. perfringens* ocurre después de la ingestión de comida contaminada con esporas de este microorganismo. Estas bacterias germinan en el intestino delgado generando grandes cantidades de enterotoxina.<sup>2</sup> La intoxicación alimentaria por este microorganismo se caracteriza por diarrea aguda y un severo dolor abdominal de 8 a 24 horas después de la ingestión del alimento contaminado. La completa recuperación entre 24 y 48 horas es normal. Las esporas de *C. perfringens* tipo A están ampliamente distribuidas en el ambiente y se encuentra en una variedad de alimentos como carne, pescado, aves de corral, vegetales y alimentos deshidratados. Los brotes de intoxicación alimentaria por *C. perfringens* ocurren frecuentemente después de la ingesta de alimentos preparados para un gran número de personas como en escuelas, fábricas, hospitales y eventos sociales.<sup>14</sup>

Hace más de dos décadas, se decía que la bacteremia por clostridios tenía poca importancia clínica y que frecuentemente no está relacionado con el estado del paciente.<sup>15</sup> Ahora, *C. perfringens* es una causa poco común pero letal de bacteremia en pacientes con enfermedades malignas gastrointestinales, genitourinarias o hematológicas. Entre las manifestaciones clínicas de esta enfermedad están: bacteremia asintomática, esferocitosis, hemólisis masiva intravascular y falla renal.<sup>4</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico presuntivo de *C. perfringens* se realiza por hallazgos médicos y patológicos y su confirmación es mediante el aislamiento del microorganismo en cultivos bacteriológicos, análisis bioquímicos y ELISA. El PCR es una técnica rápida, sensible y ampliamente aceptada para la detección de este patógeno, en especial cuando hay un número reducido de bacterias.<sup>1,5,16</sup> Recientemente se ha desarrollado un método de detección de las cepas de *C. perfringens* y sus toxinas asociadas en muestras fijadas en formalina y parafina.<sup>16</sup>

### Tratamiento

La gangrena gaseosa se debe de tratar de manera agresiva con debridamiento quirúrgico y antibióticos como clindamicina combinada con penicilina. La terapia con oxígeno hiperbárico resulta favorable después de debridar y

estabilizar al paciente, ya que inhibe el crecimiento de *C. perfringens*. En la celulitis por clostridios, debridar la piel y la grasa subcutánea suele ser suficiente.<sup>6</sup> La enteritis necrotizante debe tratarse con antibióticos y resección quirúrgica del intestino necrótico.<sup>5</sup> En la bacteremia por *C. perfringens* la terapia temprana con clindamicina combinada con un beta-lactámico puede ser de utilidad en algunos pacientes.<sup>4</sup> La intoxicación alimentaria aguda se resuelve de 24 a 48 horas y no requiere tratamiento.<sup>14</sup>

### Referencias bibliográficas

1. Barth H., Aktories K., Popoff M.R., & Stiles B.G. Binary bacterial toxins: biochemistry, biology, and applications of common Clostridium and Bacillus proteins. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004; 68(3), 373-402.
2. Rood J.I., & Cole S.T. Molecular genetics and pathogenesis of Clostridium perfringens. *Microbiol Rev* 1991; 55(4), 621-648.
3. Titball R.W. Gas gangrene: an open and closed case. *Microbiology* 2005; 151(Pt 9), 2821-2828.
4. Kapoor J.R., Monteiro B., Tanoue L., & Siegel M.D. Massive intravascular hemolysis and a rapidly fatal outcome. *Chest* 2007; 132(6), 2016-2019.
5. Gui L., Subramony C., Fratkin J., & Hughson M.D. Fatal enteritis necroticans (pigbel) in a diabetic adult. *Mod Pathol* 2002; 15(1), 66-70.
6. Urschel J.D. Necrotizing soft tissue infections. *Postgrad Med J* 1999; 75(889), 645-649.
7. Bryant A.E. Biology and pathogenesis of thrombosis and procoagulant activity in invasive infections caused by group A streptococci and Clostridium perfringens. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16(3), 451-462.
8. Vidal J. E., McClane B.A., Saputo J., Parker J., & Uzal F.A. Effects of Clostridium perfringens beta-toxin on the rabbit small intestine and colon. *Infect Immun* 2008; 76(10), 4396-4404.
9. McClain M.S., & Cover T.L. Functional analysis of neutralizing antibodies against Clostridium perfringens epsilon-toxin. *Infect Immun* 2007; 75(4), 1785-1793.
10. Hale M.L., Marvaud J.C., Popoff M.R., & Stiles B.G. Detergent-resistant membrane microdomains facilitate Ib oligomer formation and biological activity of Clostridium perfringens iota-toxin. *Infect Immun* 2004; 72(4), 2186-2193.
11. O'Brien D.K., & Melville S.B. Effects of Clostridium perfringens alpha-toxin (PLC) and perfringolysin O (PFO) on cytotoxicity to macrophages, on escape from the phagosomes of macrophages, and on persistence of C. perfringens in host tissues. *Infect Immun* 2004; 72(9), 5204-5215.
12. Manich M., Knapp O., Gibert M., Maier E., Jolivet-Reynaud C., Geny B., et al. Clostridium perfringens delta toxin is sequence related to beta toxin, NetB, and Staphylococcus pore-forming toxins, but shows functional differences. *PLoS One* 2008; 3(11), e3764.
13. Smedley J.G., 3rd Uzal F.A., & McClane, B.A. Identification of a prepore large-complex stage in the mechanism of action of Clostridium perfringens enterotoxin. *Infect Immun* 2007; 75(5), 2381-2390.
14. Brown K.L. Control of bacterial spores. *Br Med Bull* 2000; 56(1), 158-171.
15. Chen Y.M., Lee H.C., Chang C.M., Chuang Y.C., & Ko W.C. Clostridium bacteremia: emphasis on the poor prognosis in cirrhotic patients. *J Microbiol Immunol Infect* 2001; 34(2), 113-118.