



Clostridium tetani e Corynebacterium diphtheriae

«Tetano e Difterite»

Corso di: "Igiene"

Professoressa: Valeria Di Onofrio

Studenti: Salvatore Moschetti, Francesca Rea, Giuseppe
Muscarì Tomajoli.

A.A. 2022/2023



A scanning electron micrograph (SEM) of Clostridium tetani bacteria. The image shows numerous rod-shaped bacteria with a textured, granular surface. Some bacteria are in the process of dividing, showing a constriction in the middle. The bacteria are scattered across the field of view, with some appearing in pairs or small groups. The background is dark and slightly out of focus.

Tetano - Clostridium tetani

Etimologia e Definizione



Etimologia e Definizione

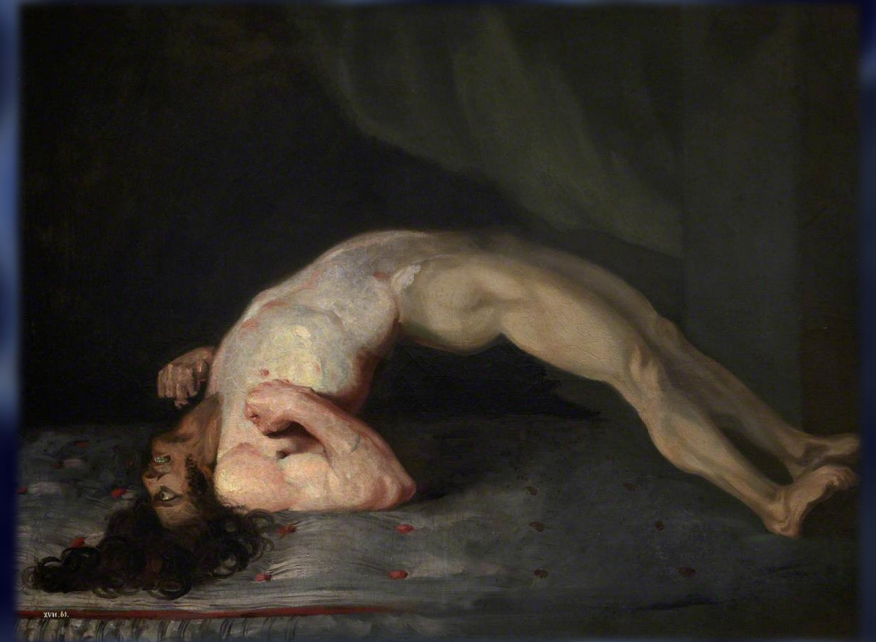
Il **tetano** (dal greco τέτανος, *tétanos*, "tensione, rigidità delle membra") è una malattia infettiva non contagiosa e ubiquitaria

Etimologia e **Definizione**

Si presenta come una **paralisi spastica** che coinvolge viso e collo per poi diffondersi a tutti gli altri arti. Colpisce maggiormente persone provenienti da paesi **sottosviluppati**; persone sopra i 60 anni, **tossicodipendenti**

Cenni storici

- Flagello delle partorienti, Ippocrate 380 a.C.
- Malattia Neurologica
- Etiologia, 1884 Antonio Carle - Giorgio Rottone
- Scoperta del batterio, Germania, Arthur Nicolaier,
- Scoperta della tossina tetanica, Cattani - Faber
- Passo decisivo per il vaccino 1920, Gaston Ramon



Opisthotonus in a patient suffering from tetanus - Painting by Sir Charles Bell - 1809

Tipi di Tetano



Tetano Generalizzato

- Forma più comune, Trisma muscolare e Riso Sardonicus
- Rigidità collo, muscoli addominali. Paziente cosciente.



Tetano Neonatale

- Colpisce i bambini nati da madri non vaccinate
- Infezione del moncone ombelicale non cicatrizzato



Tetano Cefalico

- Si presenta con otite media cronica
- Colpisce i Nervi Cranici, più frequente nei bambini

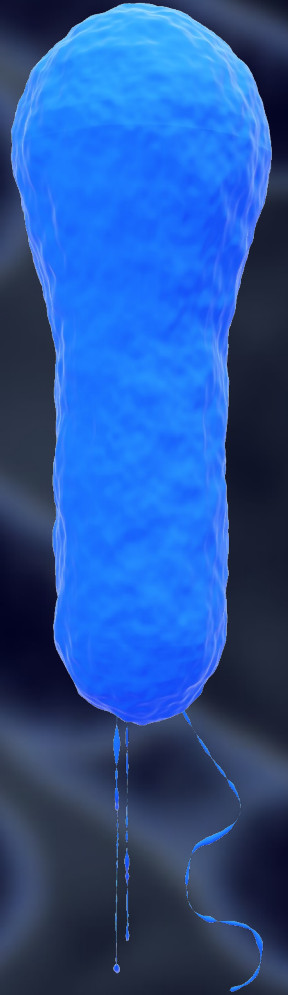


Tetano Localizzato

- Contrazioni muscolari persistenti nell'area della ferita
- 1% di Fatalità

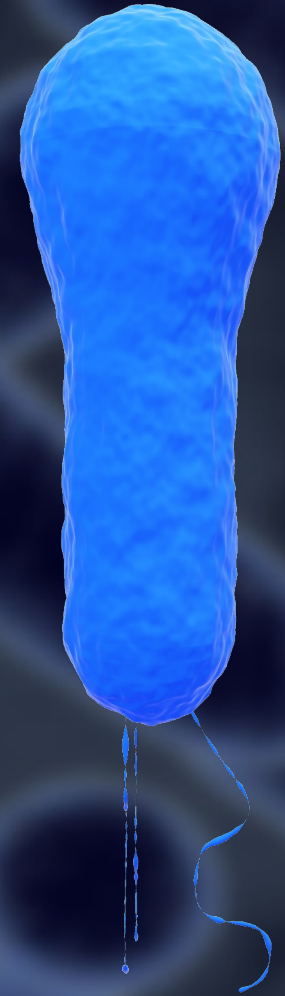
Il Patogeno

- Bacillo gram-positivo
- Anaerobio
- Sia in forma vegetativa che spora
- Forma bastoncellare
- Flagelli che lo rendono mobile
- Dimensioni 2-5 μm
- Acapsulato
- La forma vegetativa si trova nel tratto intestinale degli animali



Il Patogeno - spora

- Forma rotonda in posizione terminale
- Può sopravvivere a riparo dalla luce del sole per molti anni
- Ubiquitarie:
 - Suolo dei campi
 - Polvere delle strade urbane
 - Resistente al fenolo
 - Resistente all'ebollizione
 - Resistente all'autoclavaggio a 121°C per 15'

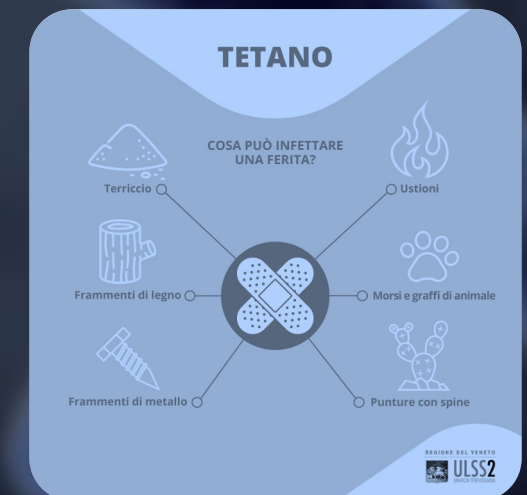
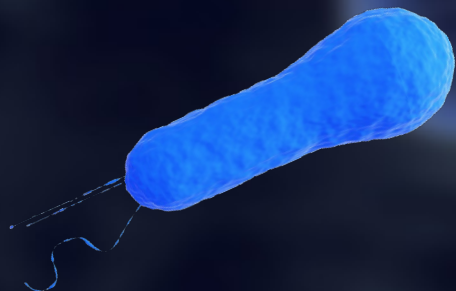


Cause dell'infezione

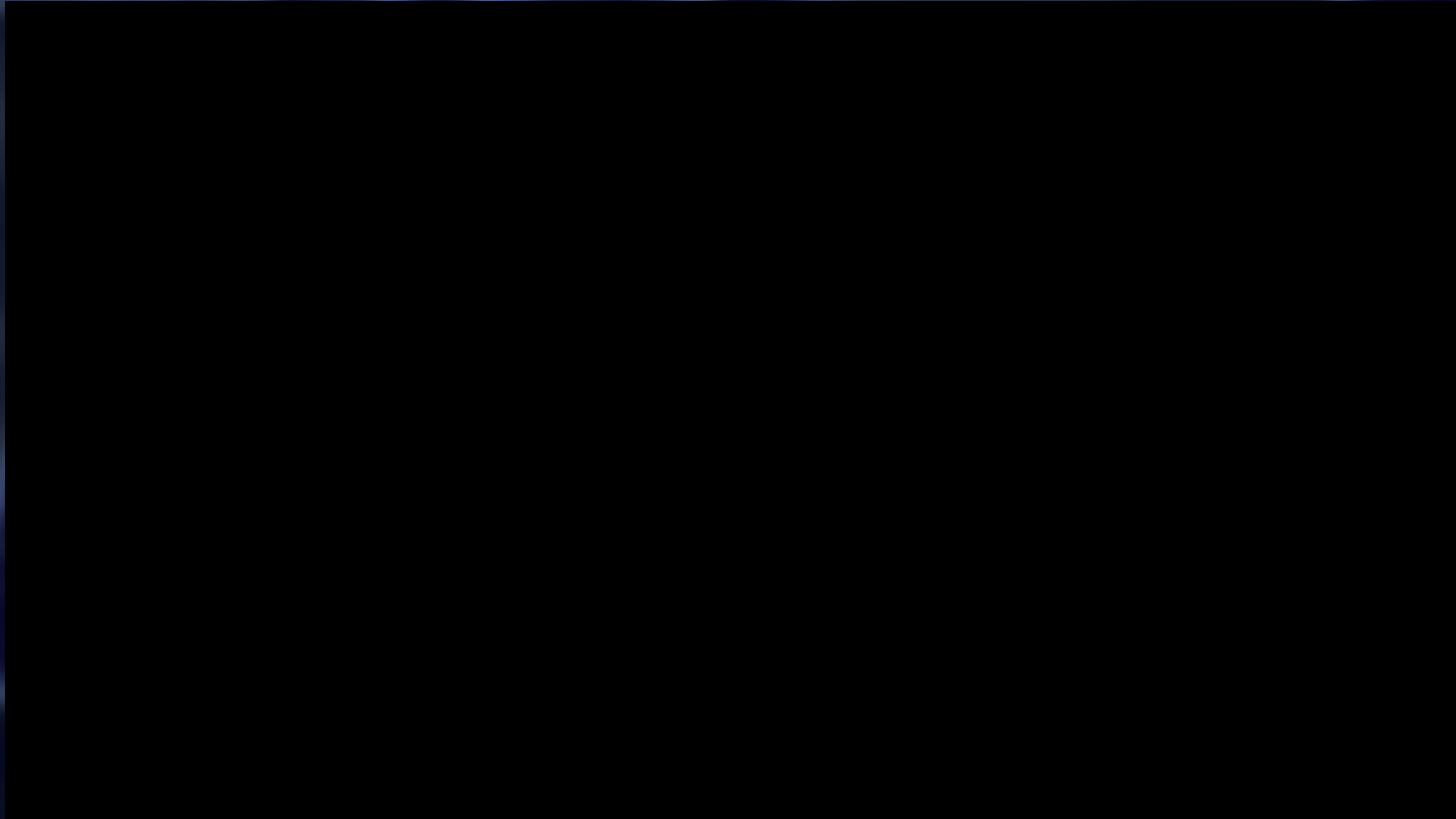
Clostridium tetani è un batterio presente nel suolo e nel tratto gastrointestinale di mammiferi erbivori che con le loro feci possono disperdere le spore nell'ambiente.

Le spore possono penetrare nelle ferite profonde e in ambiente privo di ossigeno germinano con il rilascio delle forme vegetative del batterio che a sua volta secerne due tossine:

- Tetanolisina
- **Tetanospasmina**



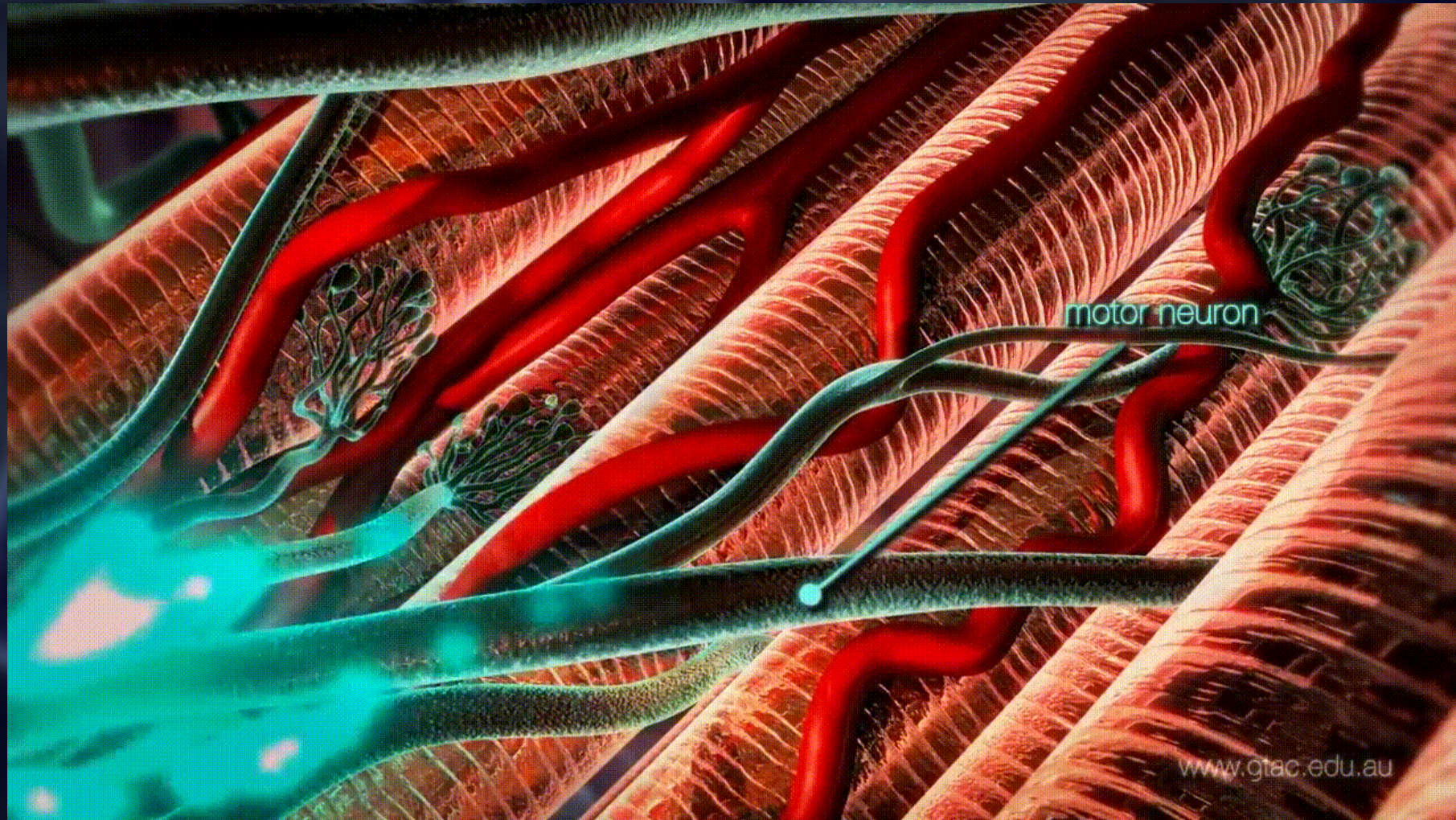
Cause dell'infezione



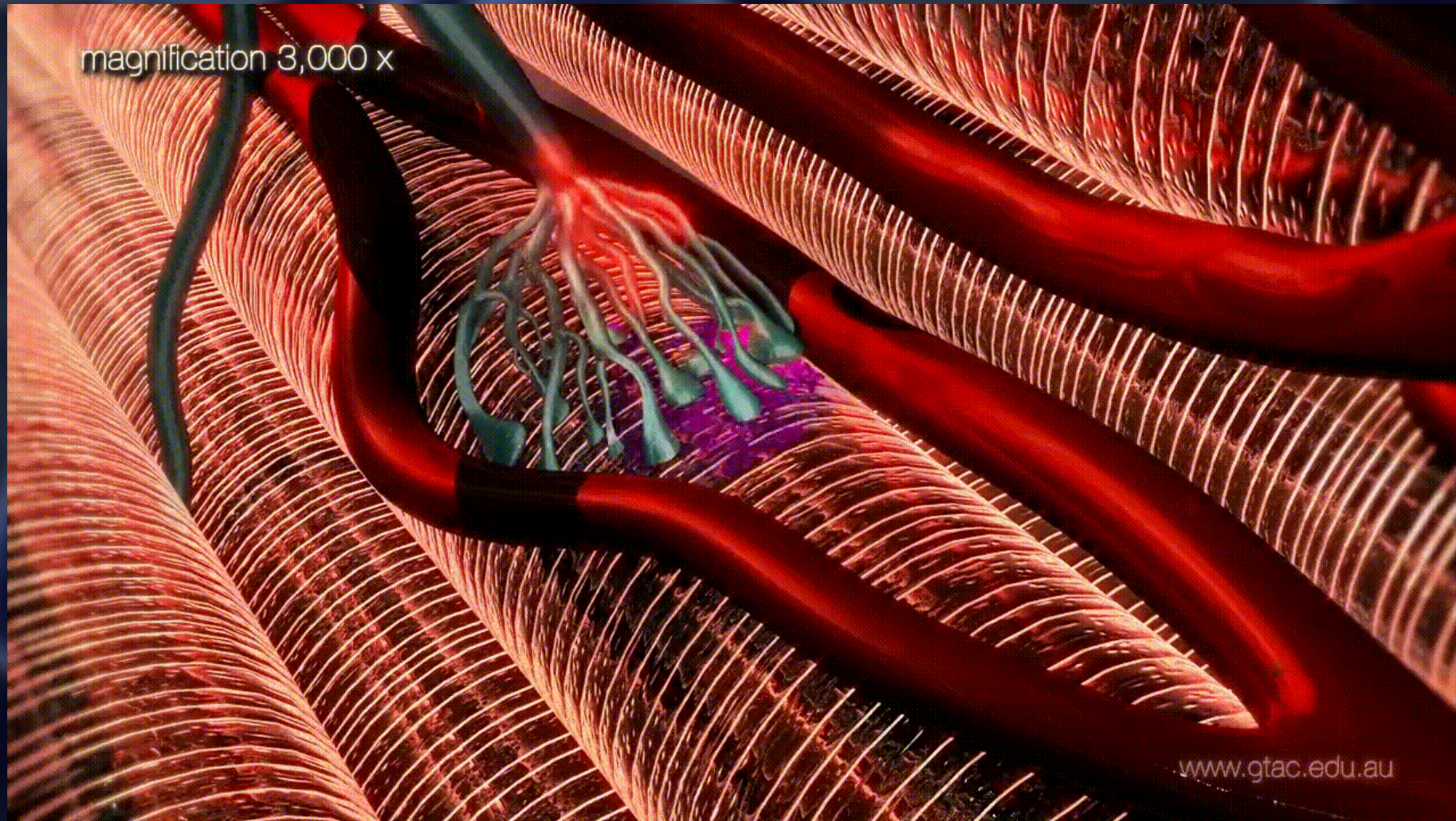
Cause dell'infezione



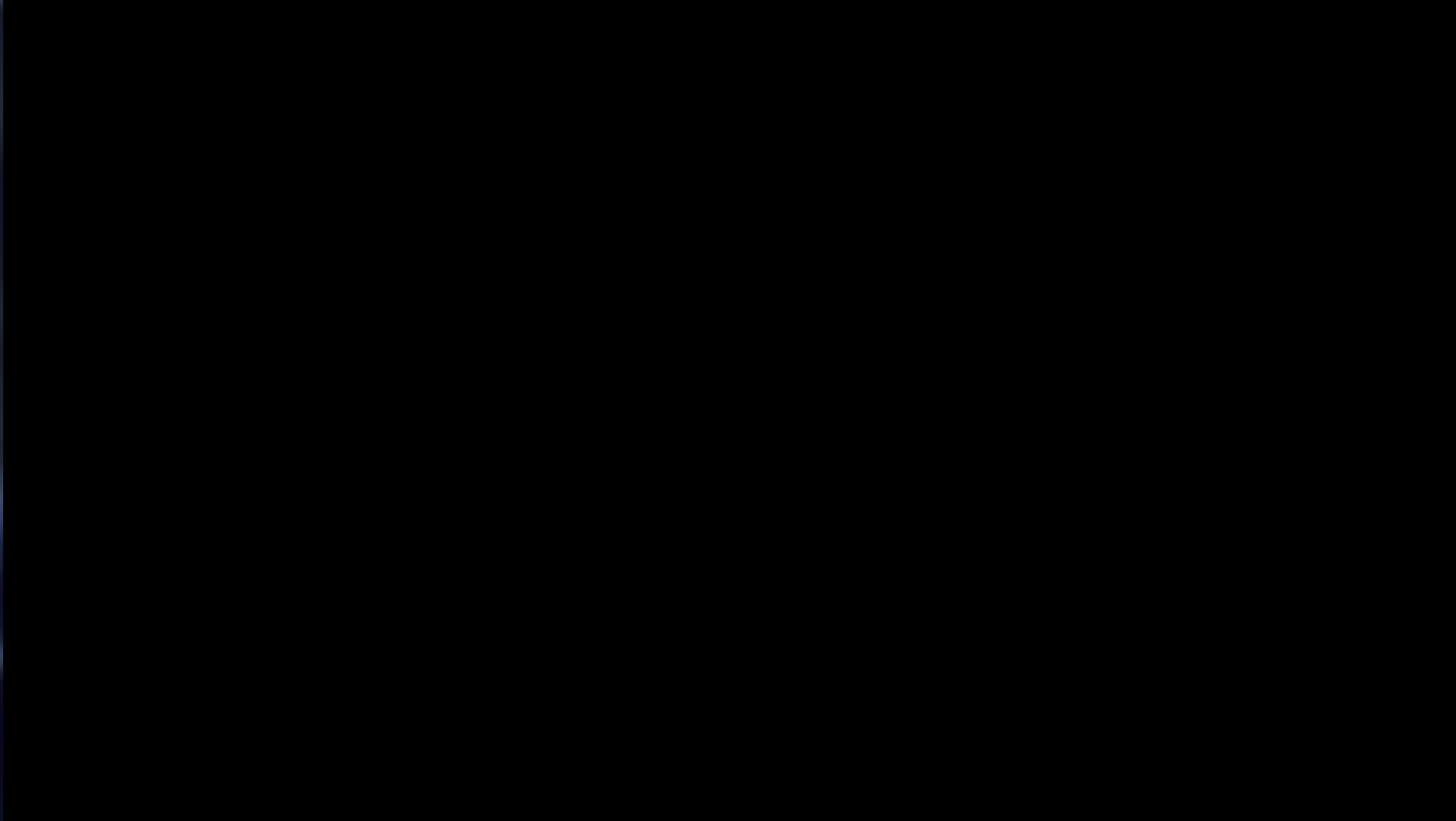
Cause dell'infezione



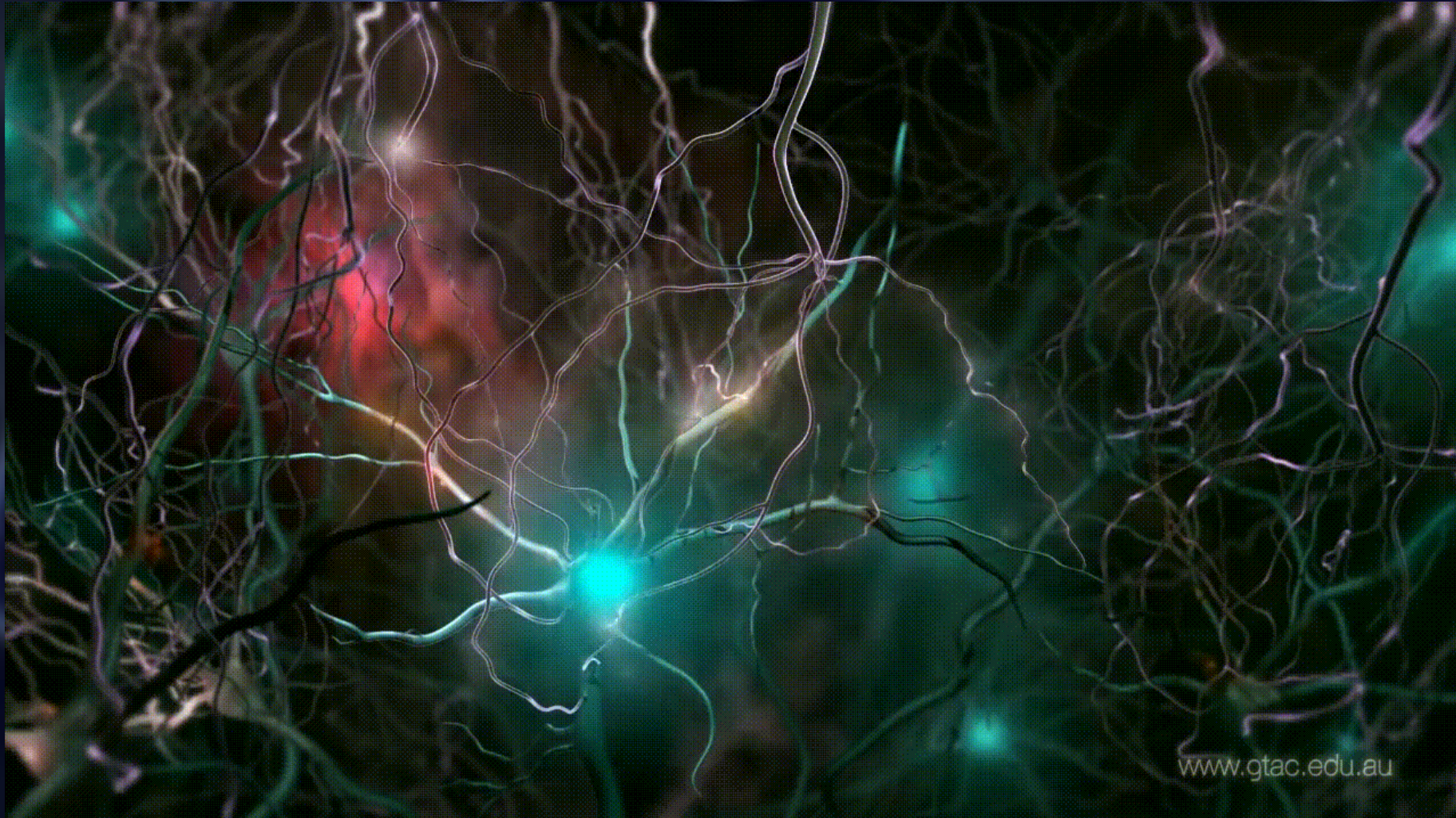
Cause dell'infezione



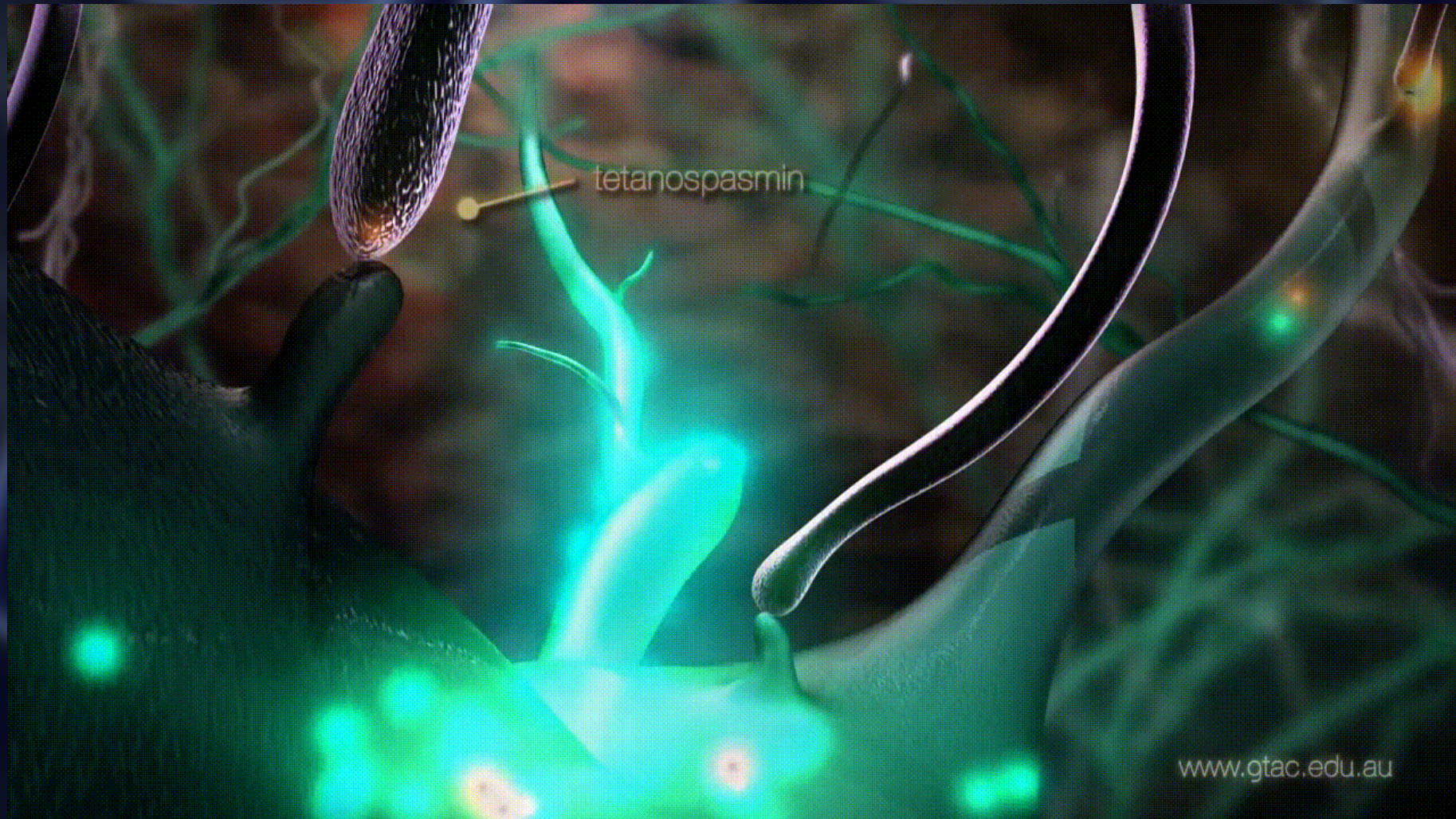
Cause dell'infezione



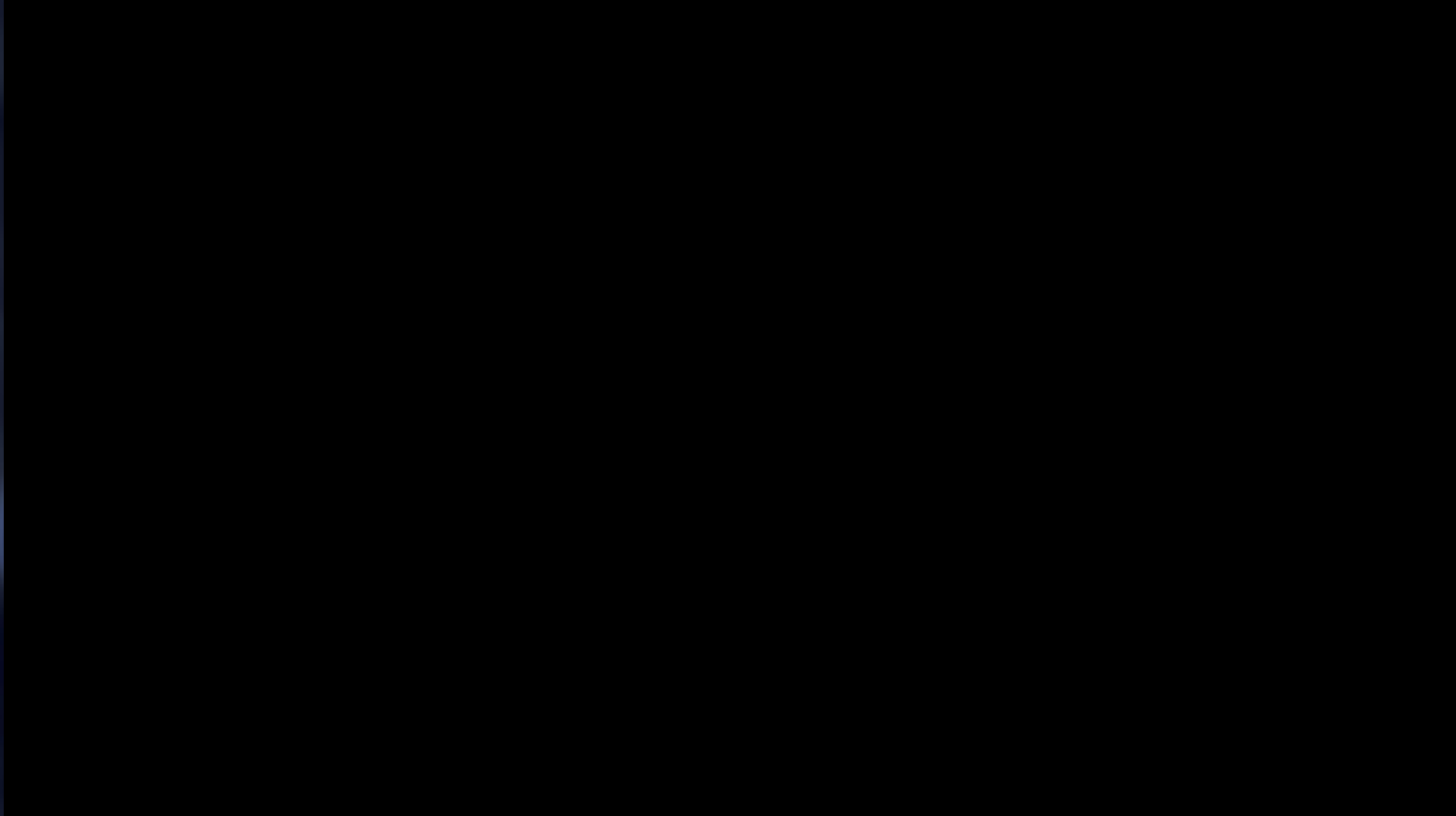
Cause dell'infezione



Cause dell'infezione



Cause dell'infezione



Diagnosi-Sintomi-Terapia

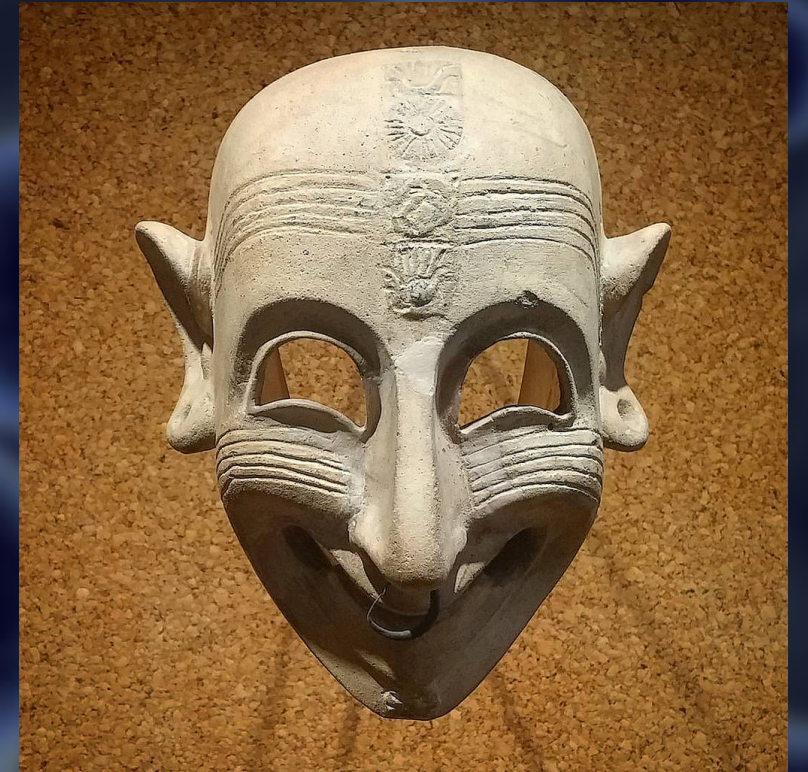
La diagnosi del tetano avviene solo attraverso l'osservazione dei sintomi (Trisma, spasmi...), **non esistono** infatti esami di laboratorio per confermarne la presenza

Quindi, è **fondamentale**, la valutazione dei sintomi e segni del Tetano, soprattutto quando il paziente presenta rigidità e spasmi muscolari improvvisi e inspiegabili associata ad una storia di ferita recente

Diagnosi-**Sintomi**-Terapia

Il tetano inizia spesso con un sintomo caratteristico, la **contrattura spastica** dei muscoli della mandibola (detta **trisma**), che provoca difficoltà o impossibilità ad aprire la **bocca**.

Seguono **rigidità del collo**, difficoltà a **deglutire**, spasmi dei muscoli addominali e **contrazioni** muscolari diffuse, della durata di alcuni minuti, scatenate da **stimoli sensoriali** anche minimi come correnti d'aria, forti **rumori**, contatto fisico o fonti di **luce**.



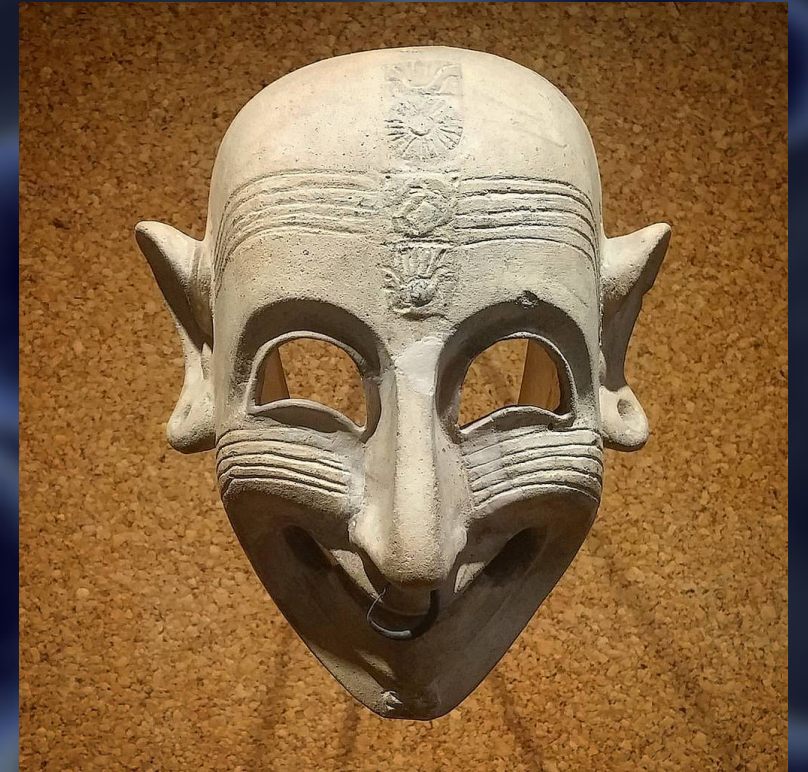
Maschera punica rinvenuta a San Sperate (Sardegna) mostrante un "riso sardonico"

Diagnosi-**Sintomi**-Terapia

Altri possibili sintomi sono:

- Febbre
- Sudorazione
- Ipertensione arteriosa
- Tachicardia

I sintomi causati dal tetano si manifestano, generalmente, da 4 fino a 50 giorni dopo l'infezione (con un periodo di incubazione medio di 10 giorni).



Maschera punica rinvenuta a San Sperate (Sardegna) mostrante un "riso sardonico"

Diagnosi-**Sintomi**-Terapia

Complicazioni

Le complicazioni dell'infezione da tetano possono essere la **rottura delle ossa** a causa della violenza degli **spasmi muscolari**, l'**embolia polmonare** a causa della migrazione di un eventuale trombo all'arteria polmonare, il **blocco respiratorio**.



Diagnosi-Sintomi-**Terapia**

L'infezione tetanica richiede un ricovero in terapia intensiva, anche per un lungo periodo

Per il tetano **non esiste una cura specifica** in grado di rimuovere la tossina già legata alle terminazioni nervose.

La **somministrazione di immunoglobuline** umane antitetaniche mira a bloccare la tossina eventualmente ancora in circolo impedendo che si leghi alle terminazioni neuromuscolari

Diagnosi-Sintomi-**Terapia**



L'accurata pulizia della ferita infetta con l'eliminazione dell'eventuale tessuto necrotico, l'uso di **disinfettanti** come l'acqua ossigenata, la somministrazione orale o endovenosa di **antibiotici** sono interventi che rimuovono le spore ed eliminano le forme vegetative del batterio per **impedire che venga prodotta altra tossina.**



Diagnosi-Sintomi-**Terapia**

L'utilizzo di **sedativi**, **anestetici** e **betabloccanti** serve da terapia di supporto per alleviare il dolore provocato dagli spasmi muscolari e regolare l'attività cardiaca e respiratoria.

Nelle forme più gravi, quando la persona ha serie difficoltà di respirazione, si ricorre alla **respirazione assistita**.



Tetano - Clostridium tetani

Epidemiologia *Nel mondo*



Tetano - Clostridium tetani

Epidemiologia *Nel mondo*



Epidemiologia *Nel mondo*



Nel **mondo**, si ritiene che il tetano causi più di **200 000 decessi ogni anno**, soprattutto tra i neonati e tra i bambini piccoli, ma la malattia è così raramente segnalata che tutte le cifre sono solo **stime approssimative**.

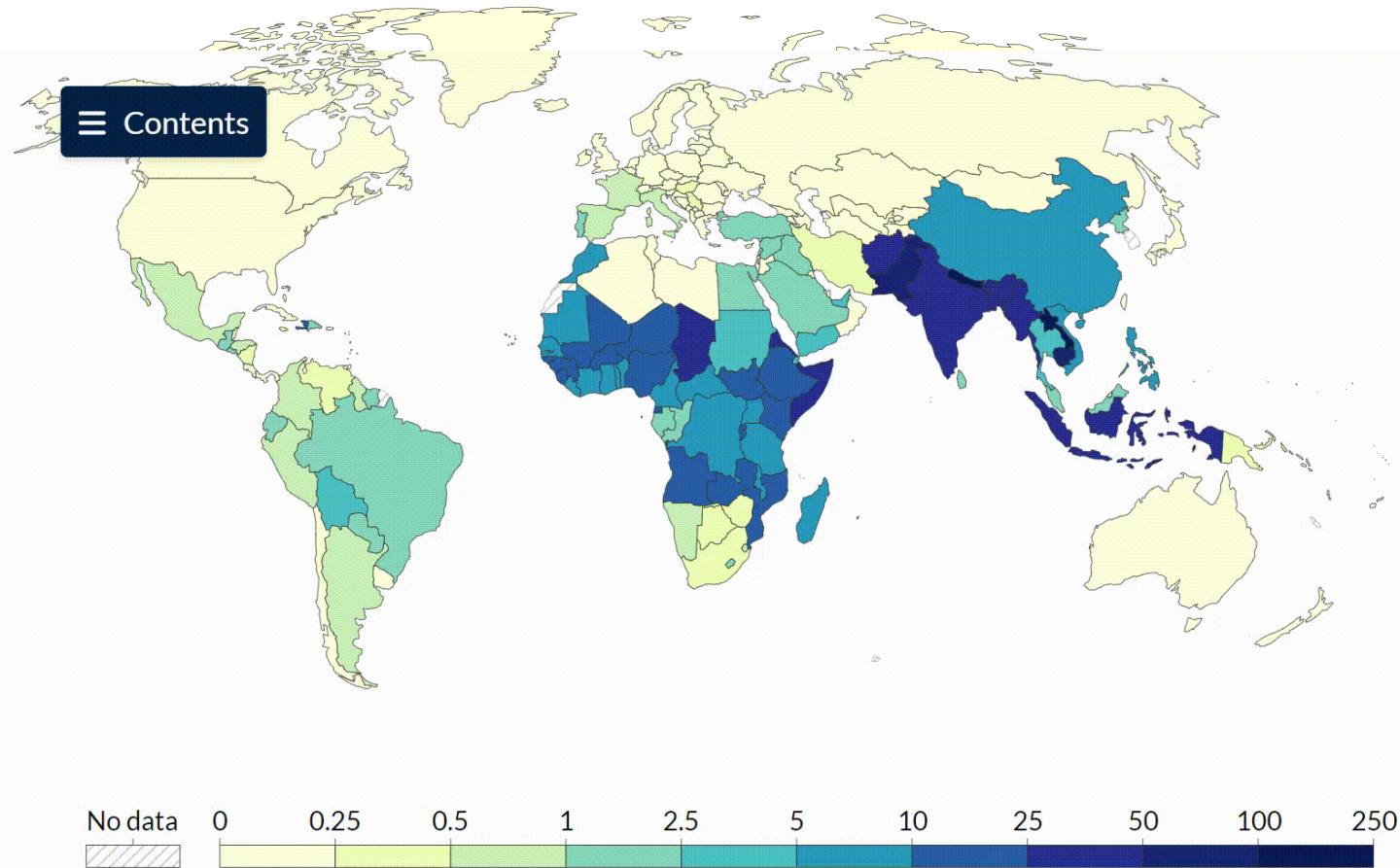
Negli **Stati Uniti**, dal 2009 al 2017 sono stati segnalati **264 casi di tetano e 19 decessi**. La distribuzione dell'età per i casi è stata del 23% nelle persone di età ≥ 65 anni, del 64% nelle persone di età compresa tra 20 e 64 anni e del 13% nelle persone < 20 anni, compresi 3 casi di tetanus neonatorum; tutti i decessi correlati al tetano si sono verificati in persone > 55 anni (1).

L'incidenza della malattia è direttamente **correlata al livello di vaccinazione** di una popolazione, confermando l'efficacia degli sforzi preventivi. Negli Stati Uniti, i livelli di immunità tendono a essere più bassi nei gruppi di età più avanzata.



New tetanus infection rate, 2019

New infections of tetanus are measured per 100,000 people in a given population.



≡ Contents

Source: IHME Global Burden of Disease (2019)

1990

Tetano - Clostridium tetani

Epidemiologia *In Europa*



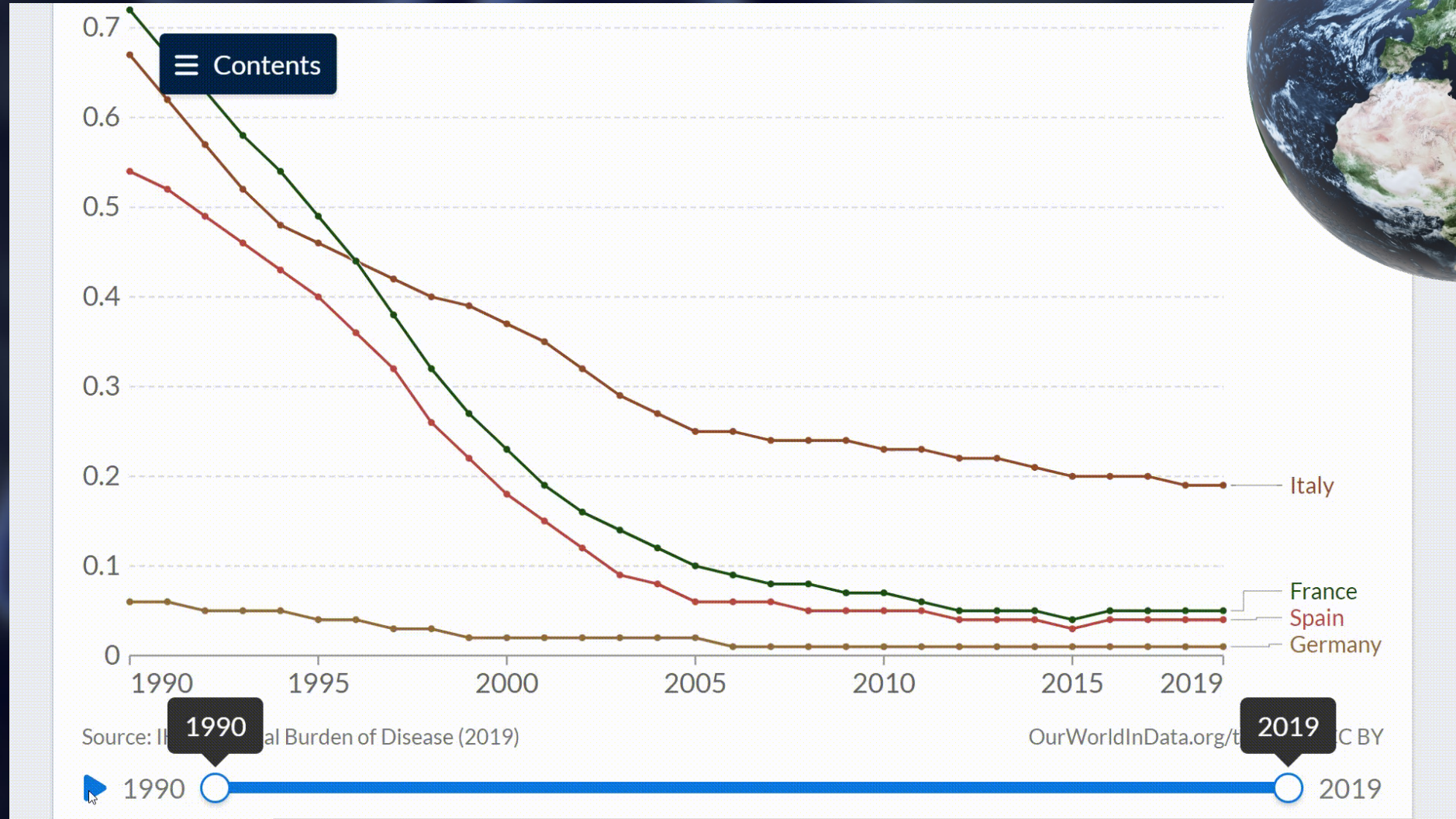
Epidemiologia *In Europa*



Nel 2015 sono stati segnalati **117 casi**, inclusi 67 casi confermati, da **26 paesi UE/SEE**. Il tetano non è sotto sorveglianza in **Finlandia** e **Belgio**. La **Germania** non ha mai comunicato dati sul tetano all'ECDC e **l'Austria** ha segnalato il tetano all'ECDC per l'ultima volta nel 2011.

L'Italia ha segnalato il **41% di tutti i casi (n=48)**. Il tasso complessivo confermato è stato di 0,03 casi per 100.000 abitanti. Dal 2011 si è registrata una tendenza al ribasso del tasso di notifica nell'UE/SEE. Dieci dei 26 paesi dichiaranti non hanno riportato casi.

Epidemiologia *In Europa*



Tetano - Clostridium tetani

In Italia



Tetano - Clostridium tetani

In Italia



Epidemiologia *In Italia*

L'Italia rimane comunque il **Paese più colpito dal tetano** (33 casi, 71 del 2013). Molto distanziati tutti gli altri: la Polonia (11), la Romania (7), la Spagna (6), il Regno Unito (5) e la Francia (4).

Come spiegare questo divario?

Innanzitutto con la **differente modalità di rilevazione** dei casi di malattia. Nel nostro Paese, questa spesso si basa sull'osservazione dei sintomi dei pazienti.

Nel resto d'Europa, invece, è necessario avere la **conferma dalle analisi di laboratorio**.

Ma questo può **spiegare soltanto in parte** il divario

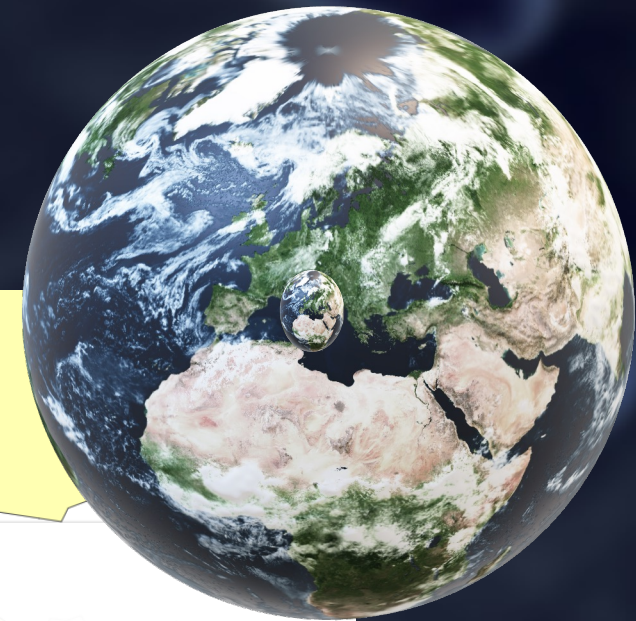
I numeri dicono che l'**Italia** è da tempo **in testa alla graduatoria europea**.

Quasi **un caso su due** (44.3 per cento) di quelli conteggiati tra il 2013 e il 2017 si sono infatti **registrati lungo la Penisola**.

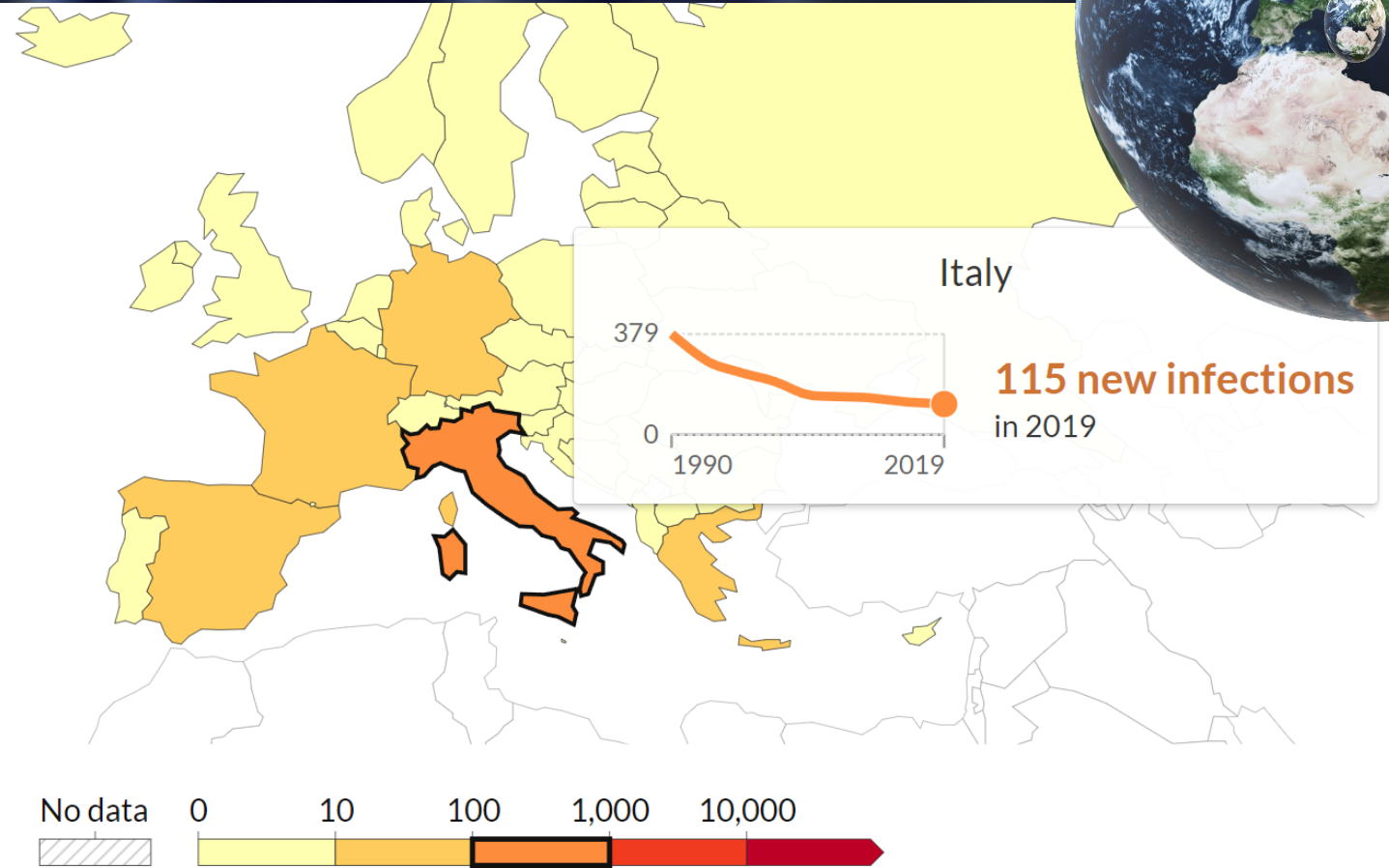
Segno che, con ogni probabilità, a fare **difetto è l'adeguatezza della copertura vaccinale** (comunque in crescita con l'introduzione dell'obbligo)



Epidemiologia *In Italia*



☰ Contents



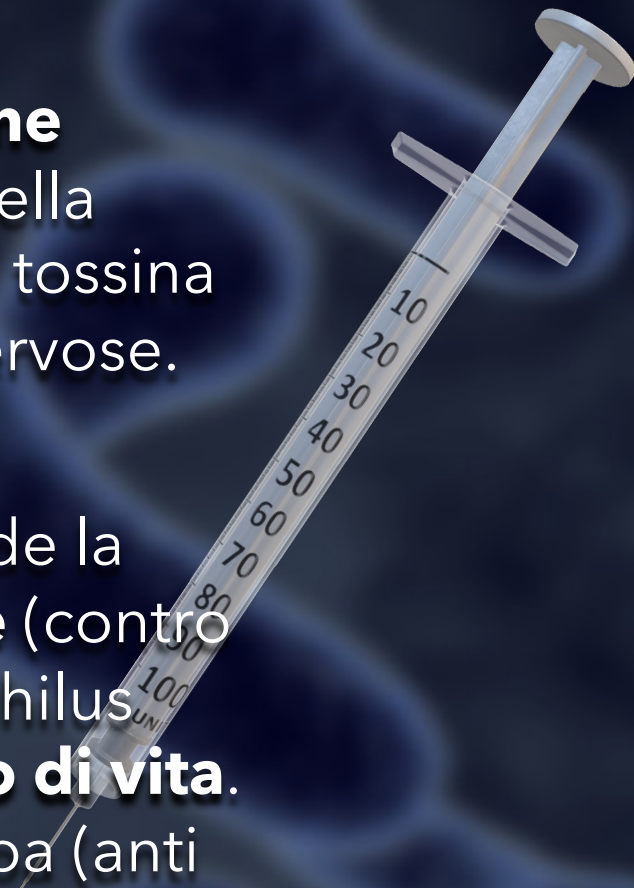
Prevenzione e Vaccino



L'unica forma di prevenzione è la **vaccinazione antitetanica**. Gli anticorpi prodotti a seguito della vaccinazione sono, infatti, capaci di neutralizzare la tossina in circolo, prima che raggiunga le terminazioni nervose.

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale prevede la somministrazione di **tre dosi** di vaccino **esavalente** (contro difterite, tetano, pertosse, poliomielite, Haemophilus influenzae di tipo b e epatite B) **entro il primo anno di vita**.

Una dose di richiamo con il vaccino **trivalente** dTpa (anti difterite, tetano, pertosse) è raccomandata a 5-6 anni e poi ogni dieci anni.

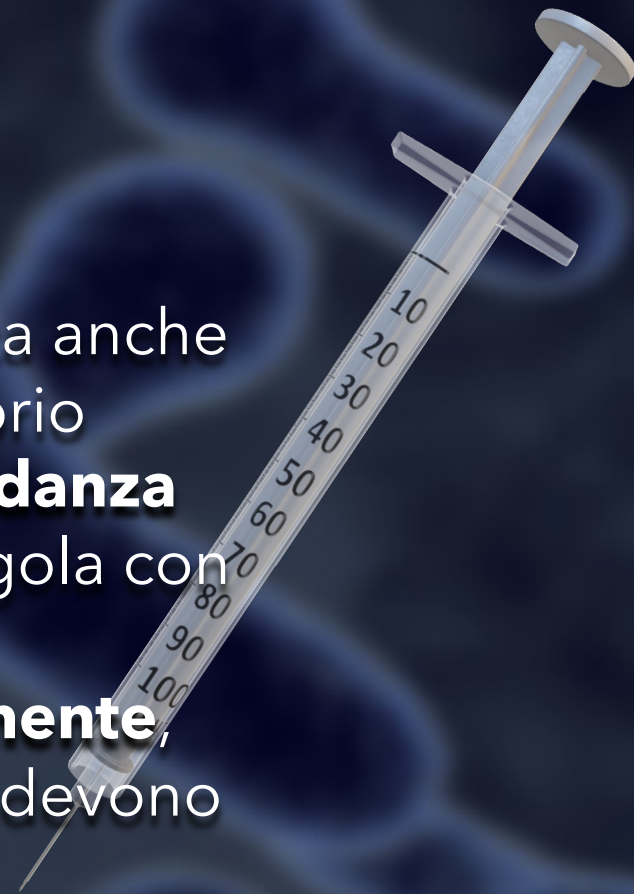


Prevenzione e Vaccino



La vaccinazione con il vaccino dTpa è raccomandata anche alle **donne incinte** dietro indicazione del proprio ginecologo e deve essere ripetuto ad **ogni gravidanza** anche se la donna sia già stata vaccinata o sia in regola con i richiami decennali.

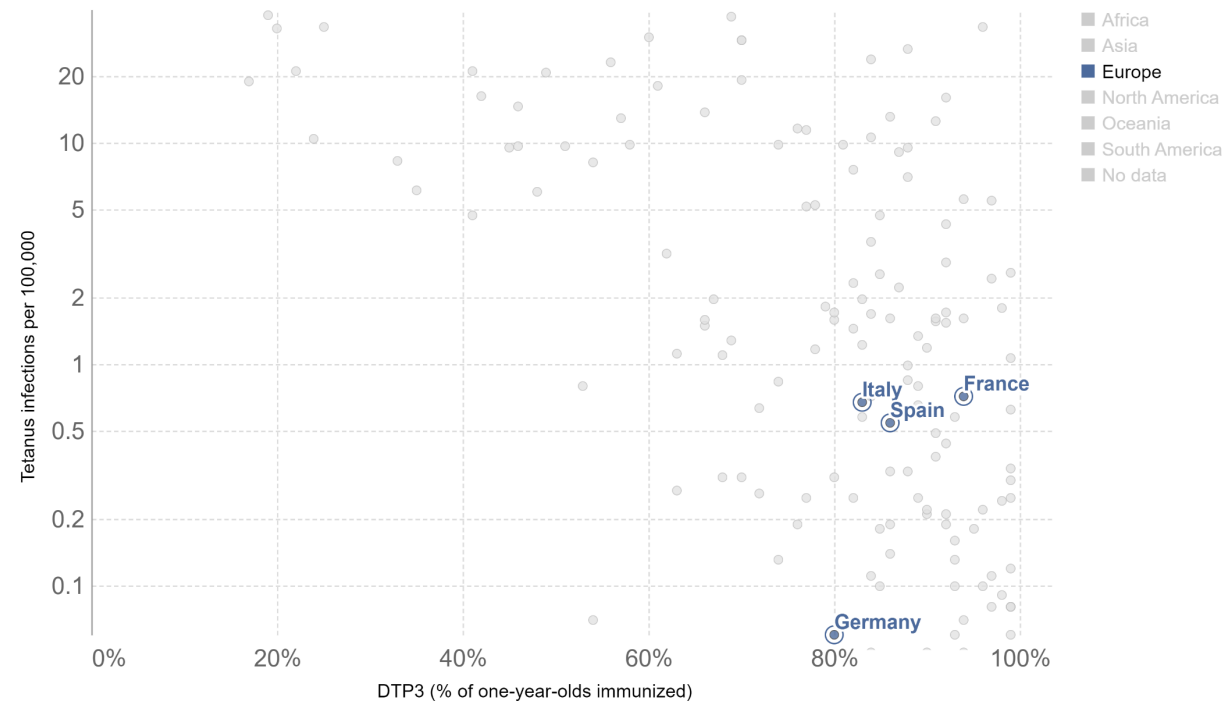
La malattia **non conferisce un'immunità permanente**, quindi anche le persone che hanno avuto il tetano devono attenersi al calendario vaccinale.



Prevenzione e Vaccino

Tetanus cases vs tetanus vaccination coverage, 1990

The tetanus vaccine is part of the DTP3 (Diphtheria, Tetanus and Pertussis) vaccine.

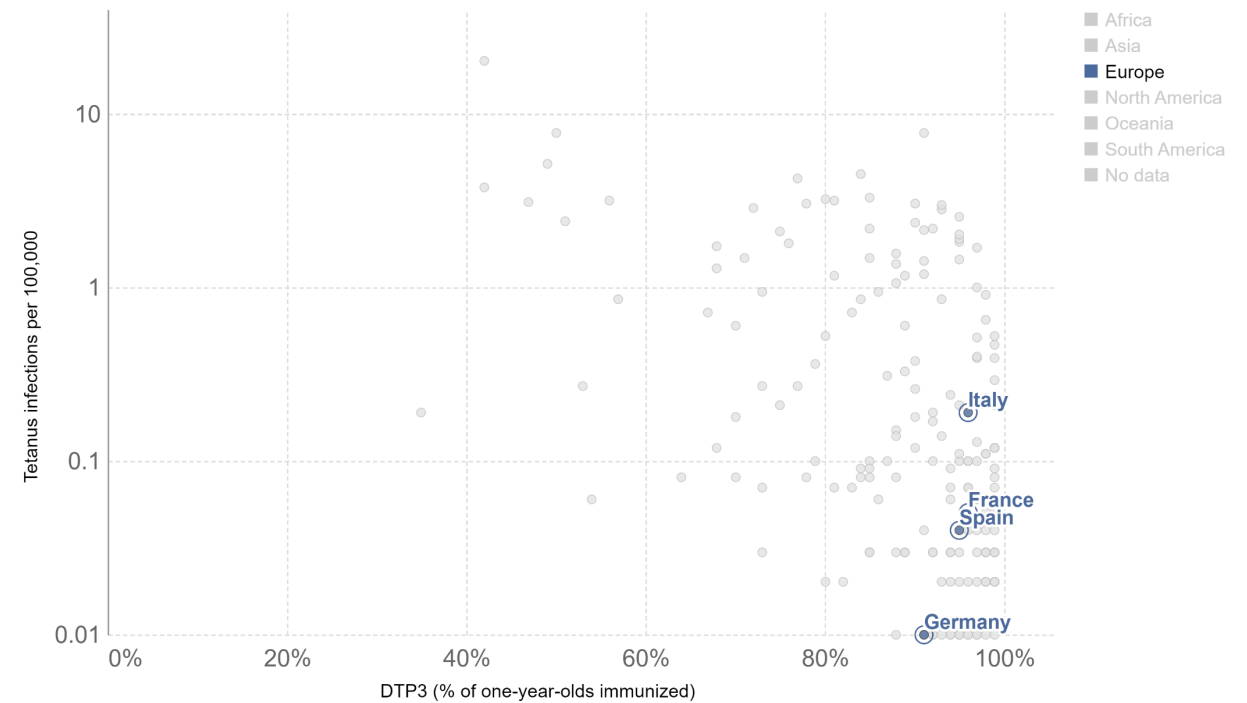


Source: WHO/UNICEF; IHME, Global Burden of Disease (2019)

CC BY

Tetanus cases vs tetanus vaccination coverage, 2019

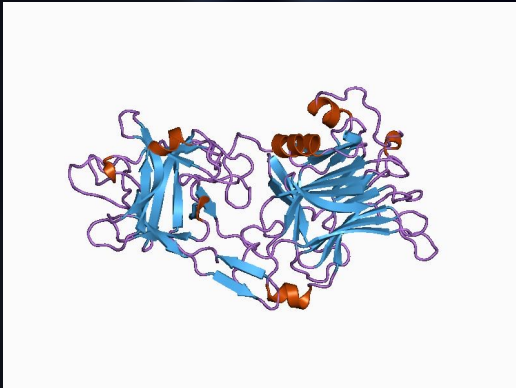
The tetanus vaccine is part of the DTP3 (Diphtheria, Tetanus and Pertussis) vaccine.



Source: WHO/UNICEF; IHME, Global Burden of Disease (2019)

CC BY

Autism and *Clostridium tetani*



Autism is a severe developmental disability believed to have **multiple etiologies**.

This paper outlines the **possibility** of a subacute, chronic tetanus infection of the intestinal tract as the underlying cause for symptoms of autism observed in some individuals.

A significant percentage of individuals with autism have a history of **extensive antibiotic use**. Oral antibiotics significantly **disrupt protective intestinal microbiota**, creating a favorable environment for colonization by opportunistic pathogens.

The inhibition of neurotransmitter release would **explain a wide variety of behavioral deficits apparent in autism**.

slido



La ruggine è responsabile della contrazione della malattia?

ⓘ Start presenting to display the poll results on this slide.



Difterite - Corynebacterium diphtheriae

Etimologia e Definizione



Etimologia e Definizione

La **difterite** (dal fr. dipht(h)érite) è una malattia tossinfettiva acuta e contagiosa

Etimologia e **Definizione**

Provocata dal batterio *Corynebacterium diphtheriae*.
Una volta entrato nel nostro organismo, questo agente infettivo rilascia una **tossina** che può danneggiare, o addirittura **distruocere, organi e tessuti**.

Cenni storici

- XVI e il XVII secolo **numerose epidemie** di difterite in Inghilterra
- **Napoli** nel 1617 fu colpita da una tremenda epidemia
- 1826 Bretonneau identificò la forma faringea assegnando il nome di **Difterite**
- Infettività della malattia, intuizione presenza delle **"tossine"**
- Identificazione dell'agente causale da parte di **E. Klebs**
- Loeffler coltivò il microrganismo in **terreno artificiale**



Francisco de Goya y Lucientes. (1746-1828). Escuela española. "El garrotillo"

È un batterio Gram positivo, appartenente alla famiglia delle Corynebacteriaceae anaerobio facoltativo, immobile, acapsulato a morfologia bastoncellare, produttore di catalasi

Comprende 4 diversi biotipi:

- Mitis
- Gravis
- Intermedius
- Belfanti



Tipi di Difterite

Respiratoria

- Formazione a livello della gola di una massa grigio-nera e spessa
- Impedire il passaggio dell'aria
- Appare come un essudato bianco traslucido
- la sua rimozione provoca sanguinamento
- Può estendersi alla laringe, alla trachea e ai bronchi

Cutanea

- Aree geografiche a clima tropicale e dove l'igiene è scarsa
- Lesioni cutanee si manifestano solitamente agli arti
- Spesso indistinguibili da patologie cutanee croniche
- Ulcere a stampo, non cicatrizzate, occasionalmente con una membrana grigiastria

Modalità di trasmissione

La difterite si trasmette per **contatto diretto** con una persona infetta o, più raramente, con oggetti contaminati da **secrezioni** delle lesioni di un paziente.

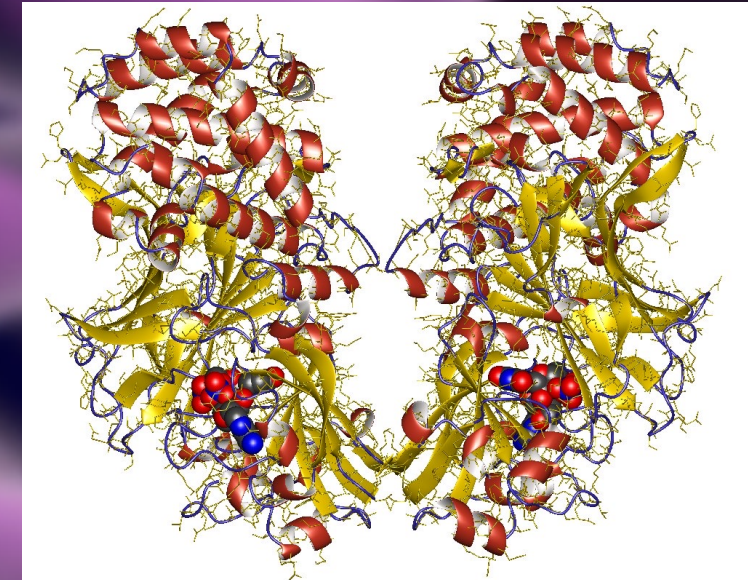
In passato, anche il **latte non pastorizzato** ha rappresentato un veicolo di infezione.

Generalmente il *C. diphtheriae* ha **scarsa capacità invasiva** e la difterite è causata dalla produzione della tossina difterica (esotossina proteica).

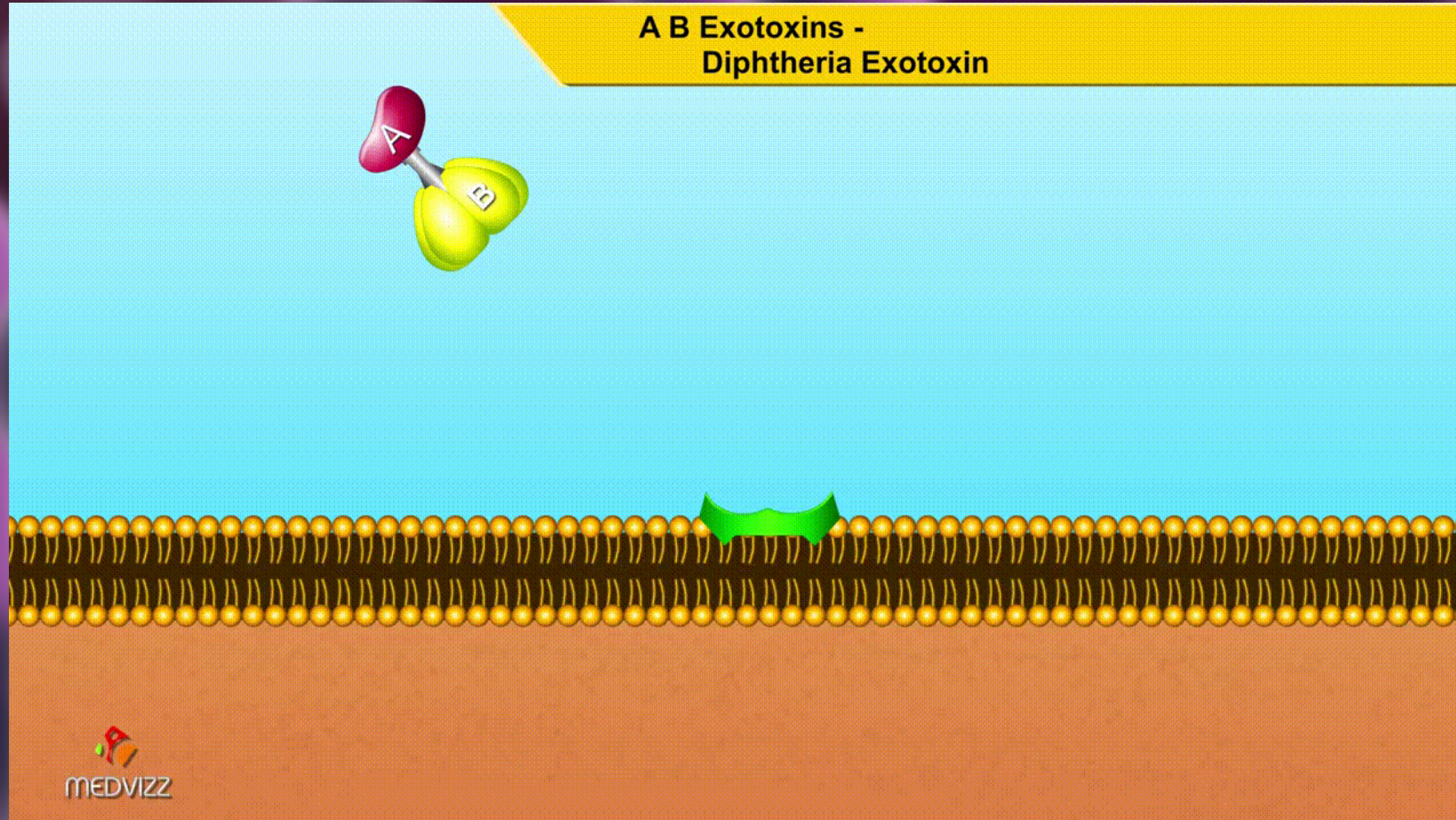
Modalità di trasmissione

L'esotossina difterica, conosciuta anche come Tossina A-B, presenta due subunità:

- La **subunità A**, che esercita l'azione patogena
- La **subunità B**, il cui ruolo è quello di facilitare l'entrata della subunità A nelle cellule ospiti, legando la tossina ai recettori delle cellule bersaglio



Modalità di trasmissione



Diagnosi-Sintomi-Terapia

Per diagnosticare la difterite, è spesso sufficiente l'analisi dei sintomi e dei segni, che ha luogo in occasione dell'**esame obiettivo** (o **esame fisico**) e dell'**anamnesi**.

La difterite è responsabile di manifestazioni distintive, in primis la **patina grigio-nera** con sede in gola e a seguire l'ingrossamento dei **linfonodi**, il **mal di gola**, l'infiammazione della **laringe**, le difficoltà di **deglutizione** e di **respirazione**



Diagnosi-Sintomi-Terapia

Identificazione

Se dopo l'esame obiettivo e l'anamnesi **permangono dei dubbi** sulla condizione presente, il medico è tenuto a ricorrere al **prelievo di un frammento** di tessuto infetto dalla gola e alla successiva **analisi in laboratorio** di tale frammento, allo scopo di accertare che l'agente patogeno responsabile sia effettivamente *Corynebacterium diphtheriae*.

- *Isolamento e coltivazione*
- *Test diagnostico in vitro*
 - *Real Time PCR*

Diagnosi-**Sintomi**-Terapia

Generalmente, la **malattia insorge pochi giorni** (mediamente 5) dopo l'esposizione al batterio. Quindi, nell'arco di pochi giorni, si manifestano i sintomi della difterite con **mal di gola, deglutizione dolorosa, raucedine**, sensazione di malessere generale e febbre non elevata (circa 38-38,9 °C).
I **bambini** possono inoltre presentare aumento della frequenza cardiaca, nausea, vomito, brividi e cefalea.



Diagnosi-Sintomi-**Terapia**

Gli individui che sviluppano la malattia vanno trattati immediatamente con **l'antitossina** (DAT) e **antibiotici** (*eritromicina o penicillina*), quindi messi in isolamento per evitare che contagino altre persone. In genere, già dopo due giorni di terapia non sono più contagiosi.

Diagnosi-Sintomi-**Terapia**

La strategia più efficace contro la difterite resta la **vaccinazione preventiva**.

Disponibile fin dal **1920**, il vaccino antidifterico contiene la tossina batterica, trattata in modo da non essere più tossica per l'organismo, ma comunque in grado di **stimolare** la produzione di anticorpi protettivi da parte del **sistema immunitario**.

Prevenzione e Vaccino

Il vaccino contro il tetano e la difterite (Td) protegge dalle **tossine** prodotte dai batteri del tetano e della difterite e non dai batteri stessi. Esiste anche un vaccino **combinato** che aggiunge la protezione dalla **pertosse** (Tdp)



Difterite - Corynebacterium diphtheriae

Epidemiologia *Nel mondo*



Difterite - Corynebacterium diphtheriae

Epidemiologia *Nel mondo*



Epidemiologia *Nel mondo*



Secondo **l'Oms**, che raccoglie le notifiche degli Stati membri, in collaborazione con l'Unicef, nel 2013, i casi notificati nel **mondo** ammontavano in totale a **4680**, mentre i casi mortali stimati nel 2011 sono stati circa **2500**.

L'incidenza della malattia è in calo costante a partire degli anni Ottanta, con un andamento che concorda con la diffusione della **copertura vaccinale**

Epidemiologia *Nel mondo*



Da luglio 2016 è in corso in **Venezuela** un'**epidemia** di difterite. Secondo i dati aggiornati alla 16^a settimana epidemiologica del 2018 i casi sospetti sono 1716 e quelli confermati 1086.

I decessi sono stati 160 (letalità 14,7%).

Sono stati registrati casi in tutte le fasce di età ma il maggiore tasso di incidenza si è verificato nella fascia **5-19 anni**.

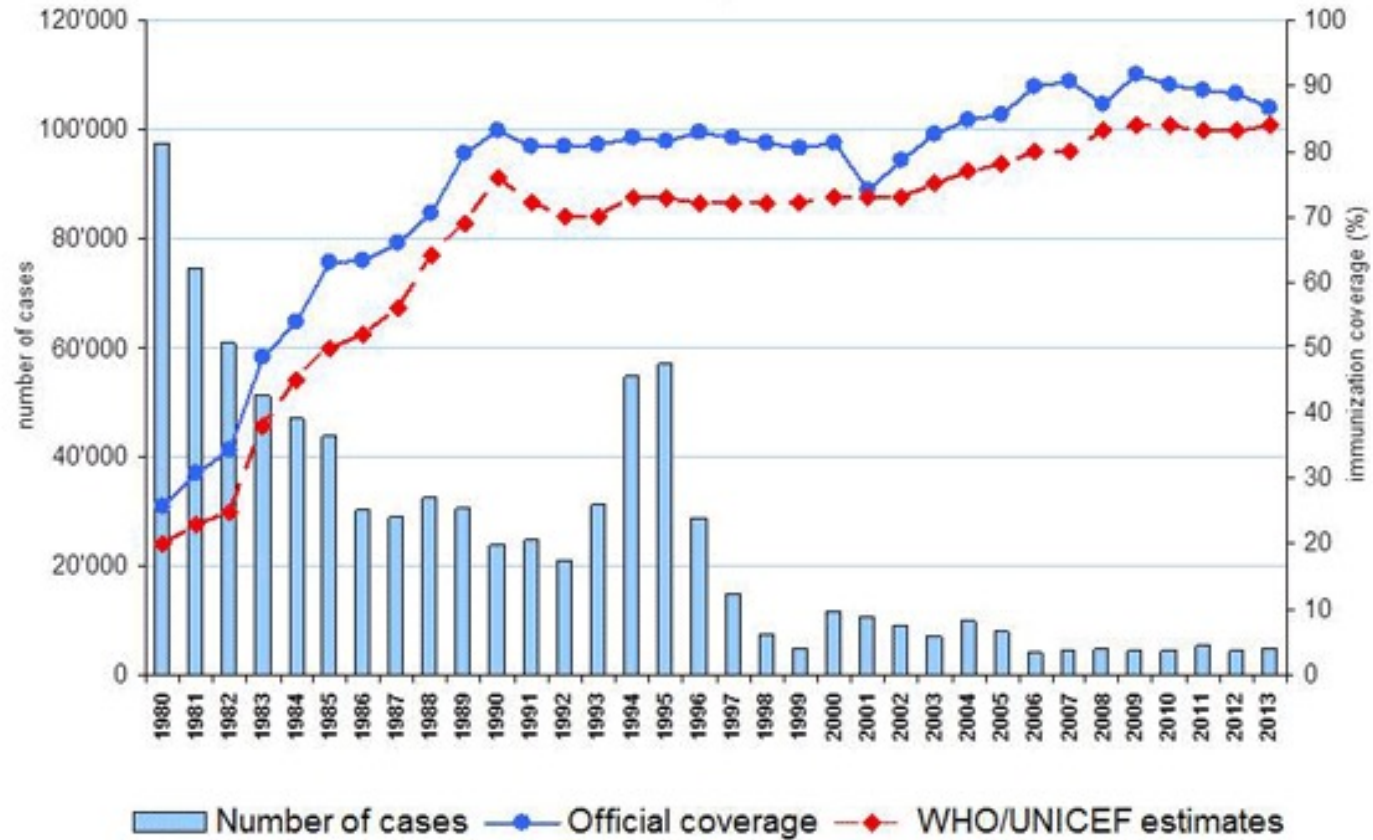
In risposta all'epidemia è stata intensificata la sorveglianza epidemiologica, l'identificazione dei casi, l'assistenza sanitaria, la **vaccinazione** dei bambini e degli adolescenti tra i 7 e i 15 anni di età, l'aggiornamento continuo del personale sanitario e gli interventi di educazione sanitaria.

L'epidemia fa seguito a un **abbassamento delle coperture vaccinali** in Venezuela che nell'ultimo quinquennio non hanno **mai raggiunto il 95%**.

Epidemiologia *Nel mondo*



Diphtheria global annual reported cases and DTP3 coverage, 1980-2013



Source: WHO/IVB database, 2014
194 WHO Member States.
Data as of July 2014

Date of slide: 15 July 2014



Difterite - *Corynebacterium diphtheriae*

Epidemiologia *In Europa*



Epidemiologia *In Europa*



In **Spagna** il 31 maggio 2015, si ebbe il **primo caso** di difterite nel Paese dopo quasi **30 anni**, ciò ha messo in evidenza alcuni aspetti collegati alla difterite in Europa: sono presenti **in Europa bambini non vaccinati** contro la malattia (come nel caso spagnolo, un bambino di 6 anni) e sono possibili ritardi nella diagnosi e nella conferma di laboratorio.

Il tema più urgente è però la **mancanza** dell'antitossina difterica (DAT) in molti Paesi europei, inclusa l'Italia.

Ciò è dovuto alla forte **diminuzione dell'incidenza** della malattia dopo l'introduzione della vaccinazione di massa in Europa a partire dagli anni Ottanta, a una diminuzione della reale percezione del rischio legato alla difterite e alle difficoltà di ottenere DAT di qualità adeguata.

Epidemiologia *In Europa*



Figure 1. Number of reported cases of diphtheria in EU/EEA by country, 2017



Source: Country reports from Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Cyprus, the Czech Republic, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden and the United Kingdom.

Difterite - Corynebacterium

In Italia



Difterite - Corynebacterium

In Italia



Epidemiologia *In Italia*



In **Italia**, le coperture vaccinali per difterite nei bambini a 24 mesi di età, sono state elevate per anni e ancora oggi restano **superiori al 95%**. Per quanto riguarda il nostro Paese, i più recenti casi causati da *C.diphtheriae* produttori di tossina risalgono agli **anni 90**.

Inoltre, nel periodo 2000-2014 sono stati segnalati **5 ceppi** non-tossinogenici di *C. Diphtheriae*. La circolazione di questi ultimi rappresenta un **rischio** per la diffusione della difterite perché i ceppi potrebbero **tornare a produrre la tossina**.

La guardia, quindi, non deve essere abbassata e deve essere migliorata la comunicazione con i genitori **sull'importanza di continuare a vaccinare** i propri figli per evitare che questa malattia possa ripresentarsi.

Fonti

- **Organizzazione Mondiale della Sanità** - OMS <https://www.salute.gov.it>
- **Istituto Superiore di Sanità** - <https://www.iss.it>
- **European Centre for Disease Prevention and Control** - <https://www.ecdc.europa.eu/en>
- **Our World in Data** - <https://ourworldindata.org/burden-of-disease>
- **My personal Trainer** - <https://www.my-personaltrainer.it/salute.htm>
- **Gene Technology Access Centre** - <https://gtac.edu.au>

