

# TETANO E DIFTERITE

## *Clostridium tetani* e *Corynebacterium diphtheriae*:

- Le tossine
- Meccanismi di infezione
- Sintomi
- Prevenzione
- Epidemiologia
- Trattamento

A cura di:

- Romeo Borrelli
- Giulio Grieco
- Francesco Pio De Simone
- Giovanni Scardino
- Giovanbattista Esposito

0123002780

0123002779

0123002772

0123002849

0123002920



Anno accademico 2023-2024

# IL TETANO

dal greco **τέτανος**, ossia "tensione, rigidità", è una malattia infettiva non contagiosa e potenzialmente letale, responsabile di spasmi e contrazioni muscolari diffuse e incontrollate.



Sempre apparso nella storia dell'uomo, ai tempi di Ippocrate era noto come il

**"Flagello delle Partorienti"**.

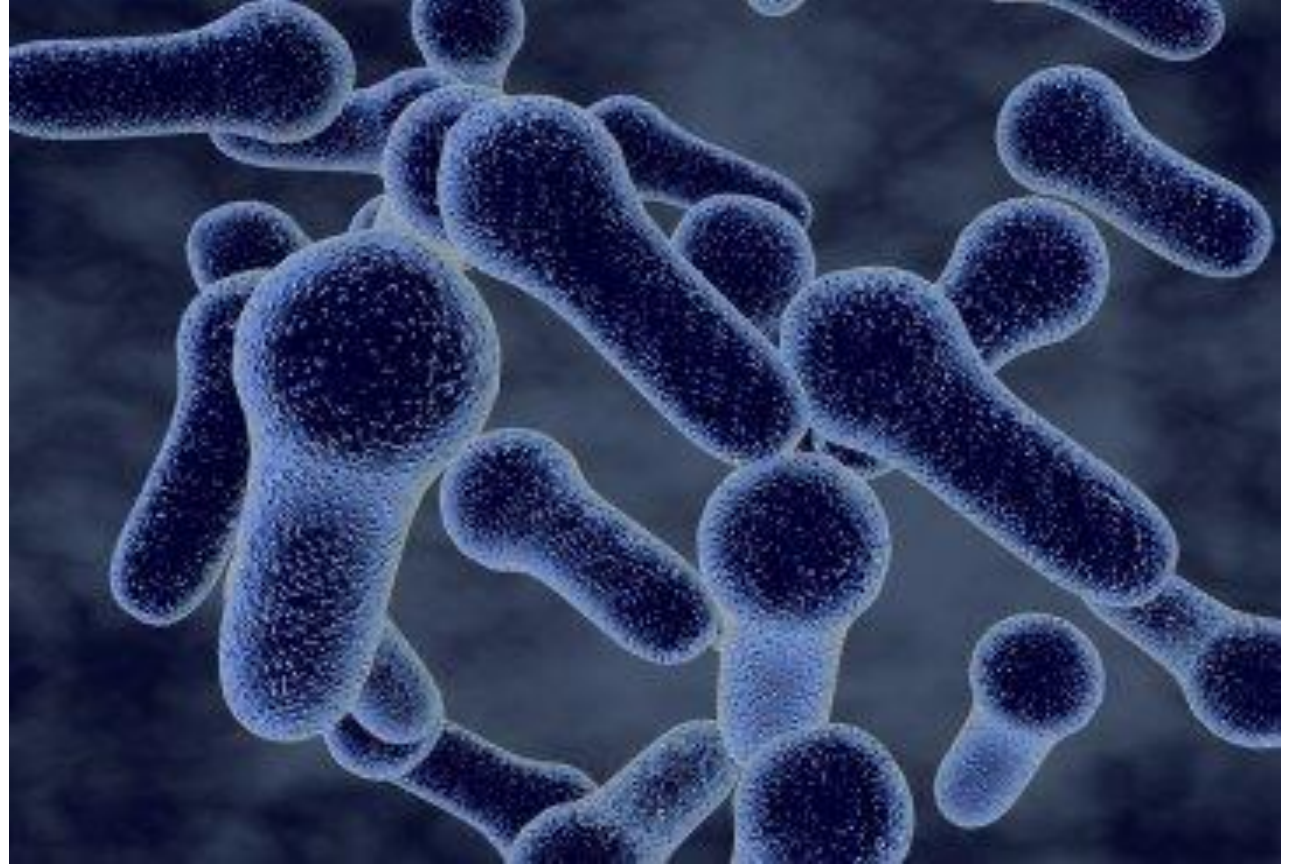
A fine 1800 Antonio Carle e Giorgio Rattone ne comprendono l'origine infettiva; pochi anni dopo il medico tedesco Arthur Nicolaier ne individua l'agente eziologico.

# Clostridium *tetani*

Batterio **anaerobio Gram-positivo**, presente in natura in forma Vegetativa e in forma di Spora.

appartiene al genere *Clostridium*, di cui fanno parte anche:

- Clostridium botulinum*** (Botulismo),
- Clostridium perfringens*** (Intossicazioni Alimentari)
- Clostridium difficile*** (Colite)





Bastoncello

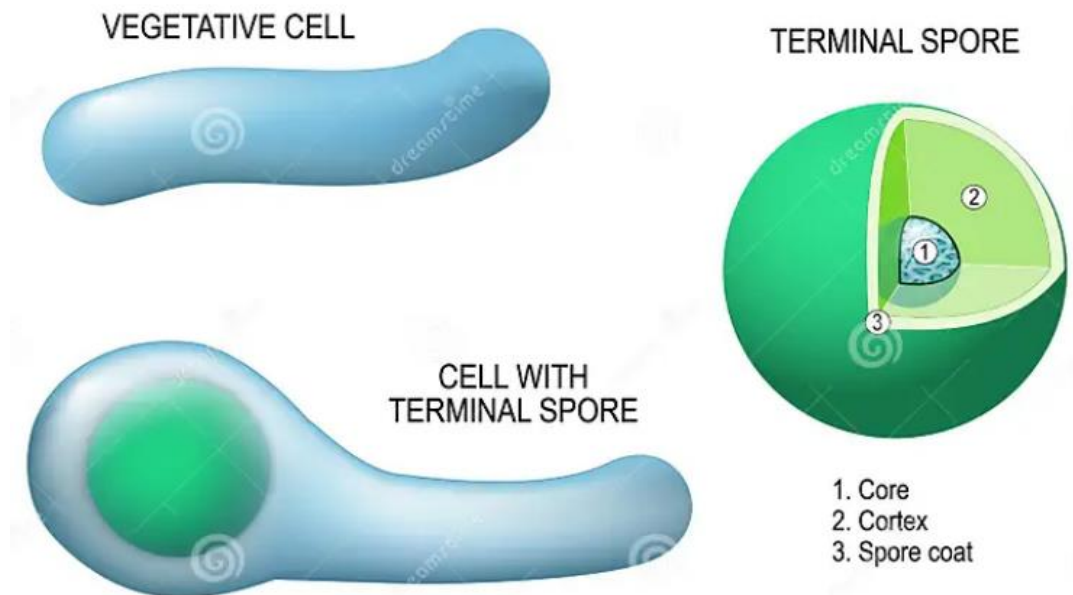


Bacchetta  
di tamburo

Spore prive di flagello e resistenti a:

- Ebollizione**
- Essiccamento**
- Disinfettanti**

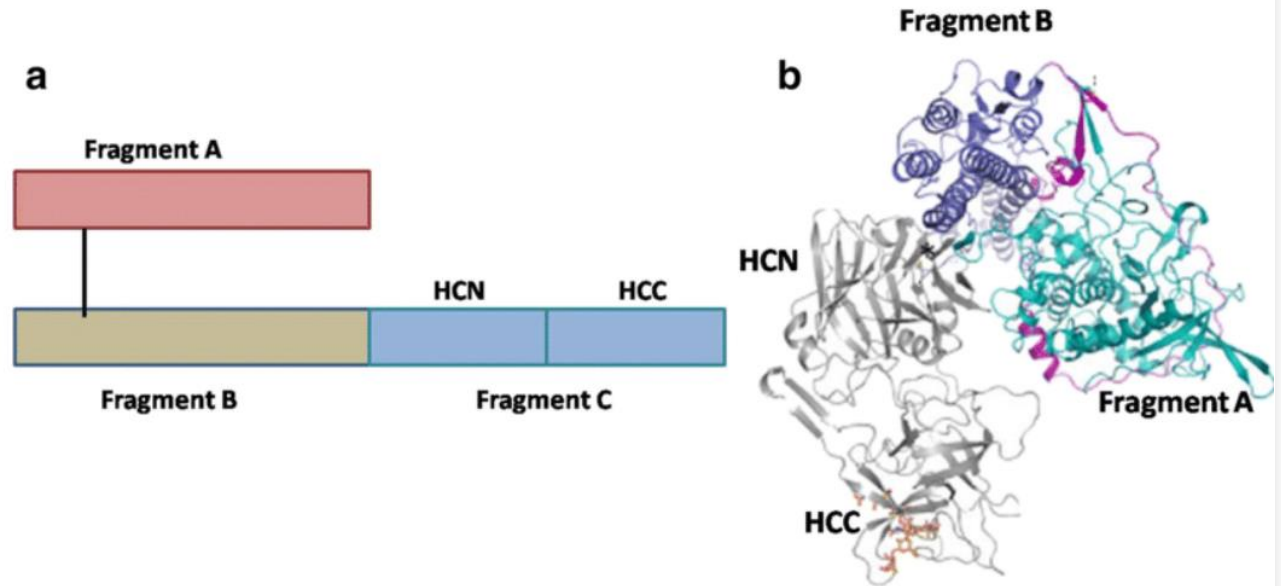
condizioni di anaerobiosi le si hanno tipicamente nelle **Ferite Profonde**, e contaminate da **Terriccio** o **Polvere**.



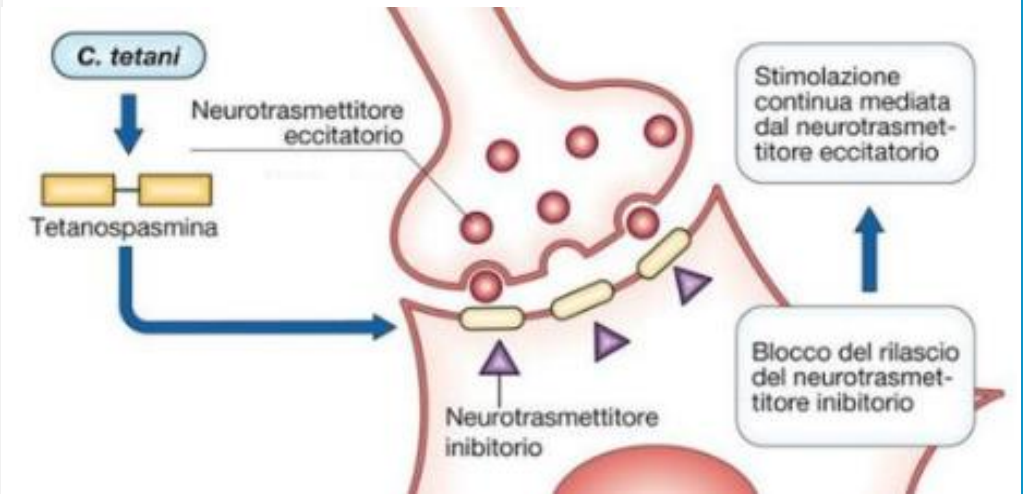
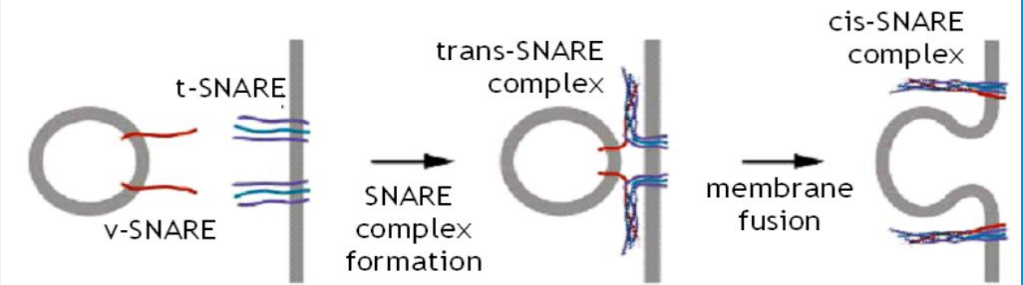
Il germe in forma vegetativa produce due tossine, la **Tetanolisina** e la **Tetanospasmina**, quest'ultima causante ~~i sintomi clinici della malattia~~

Si attiva a seguito di una scissione da parte di una Proteasi Batterica ed è formata da una **Catena Pesante** e da una **Catena Leggera**, responsabili rispettivamente del suo trasporto e dell'azione neurotossica vera e propria

Penetrata nelle cellule nervose, viene poi trasportata retro-assonalmente fino al midollo spinale



la Neurotossina agisce quindi bloccando la liberazione dei **Neurotrasmettitori Inibitori**; in loro assenza non si contrasta l'eccitazione degli assoni, portando ad una contrazione simultanea dei muscoli flessori ed estensori



la Tetanospasmina è una delle tossine più potenti conosciute dall'uomo, seconda solo alle **Neurotossine Botuliniche**, prodotte da *C. botulinum* e causa del Botulismo



queste compromettono il rilascio, da parte dei nervi periferici, di acetilcolina, e quindi il vero e proprio processo di trasmissione del segnale nervoso ai muscoli

**Botulismo** -> paralisi flaccida

**Tetano** -> paralisi spastica



## SINTOMI E TRASMISSIONE

Il *tetano* provoca una **paralisi** che inizia da viso e collo e raggiunge gli arti passando per torace e addome. L'infezione si contrae attraverso la contaminazione di tagli o ferite con le spore del batterio. In assenza di un adeguato trattamento la malattia può essere letale nel 30-50% dei casi.



## ■ Sintomi del Tetano:

### Torace

- \* Difficoltà di deglutizione
- \* Difficoltà nella respirazione

### Arti

- \* Posizione iperestesa
- \* Posizione contratta

### Viso

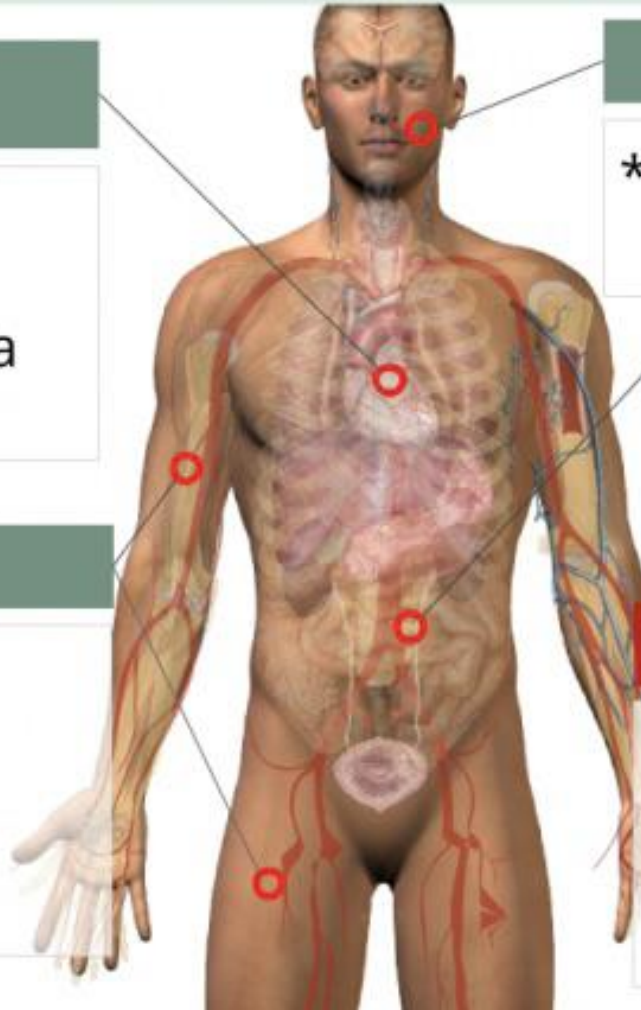
- \* Contrazioni della mascella e del collo

### Addome

- \* Rigidità addominale

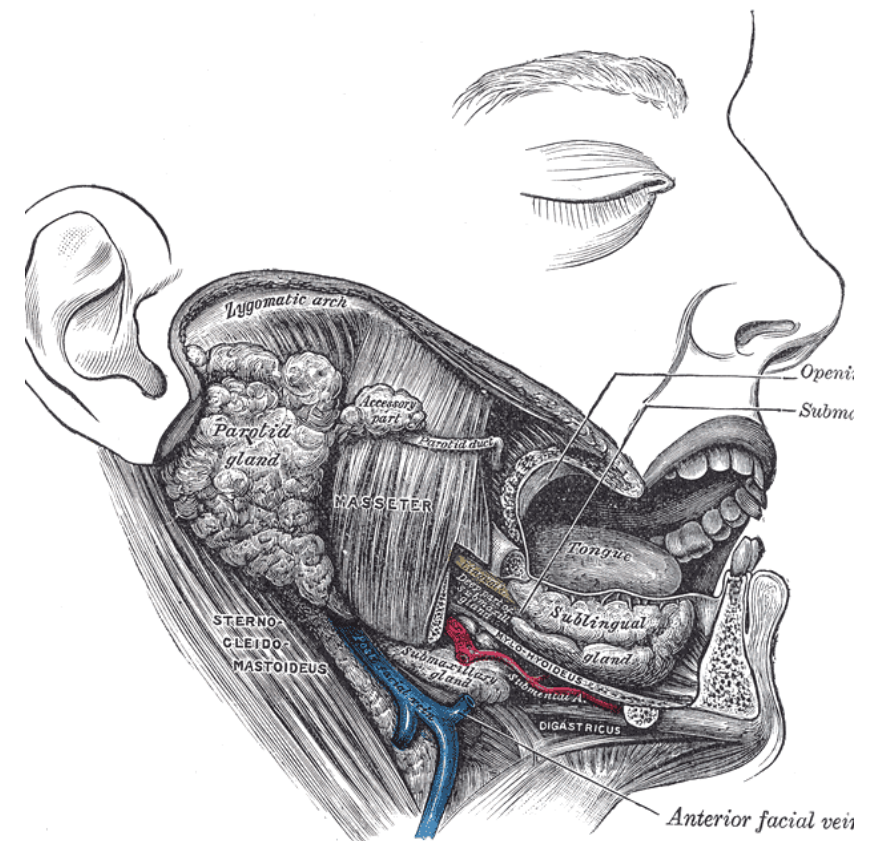
### Sistemici

- \* Febbre
- \* Dolore muscolare
- \* Cefalea
- \* Irritabilità



# SINTOMI E SEGNI

- Il **periodo di incubazione** può variare da 3 a 21 giorni, ma è mediamente di 14 giorni; la sua durata è condizionata dal tipo, dall'estensione e dalla localizzazione della ferita. Solitamente, la severità della malattia è inversamente proporzionale alla lunghezza del periodo di incubazione.
- Le contrazioni muscolari di solito iniziano dal capo, e progrediscono poi verso il tronco e gli arti. Un caratteristico sintomo iniziale è il *trisma*, cioè la contrattura del muscolo massetere, che dà al volto del paziente un aspetto caratteristico (riso sardonico), seguito da rigidità del collo, difficoltà di deglutizione, rigidità dei muscoli addominali. Altri sintomi includono febbre, sudorazione, tachicardia. Il paziente rimane conscio e gli spasmi muscolari, provocati da stimoli anche minimi, causano dolore.



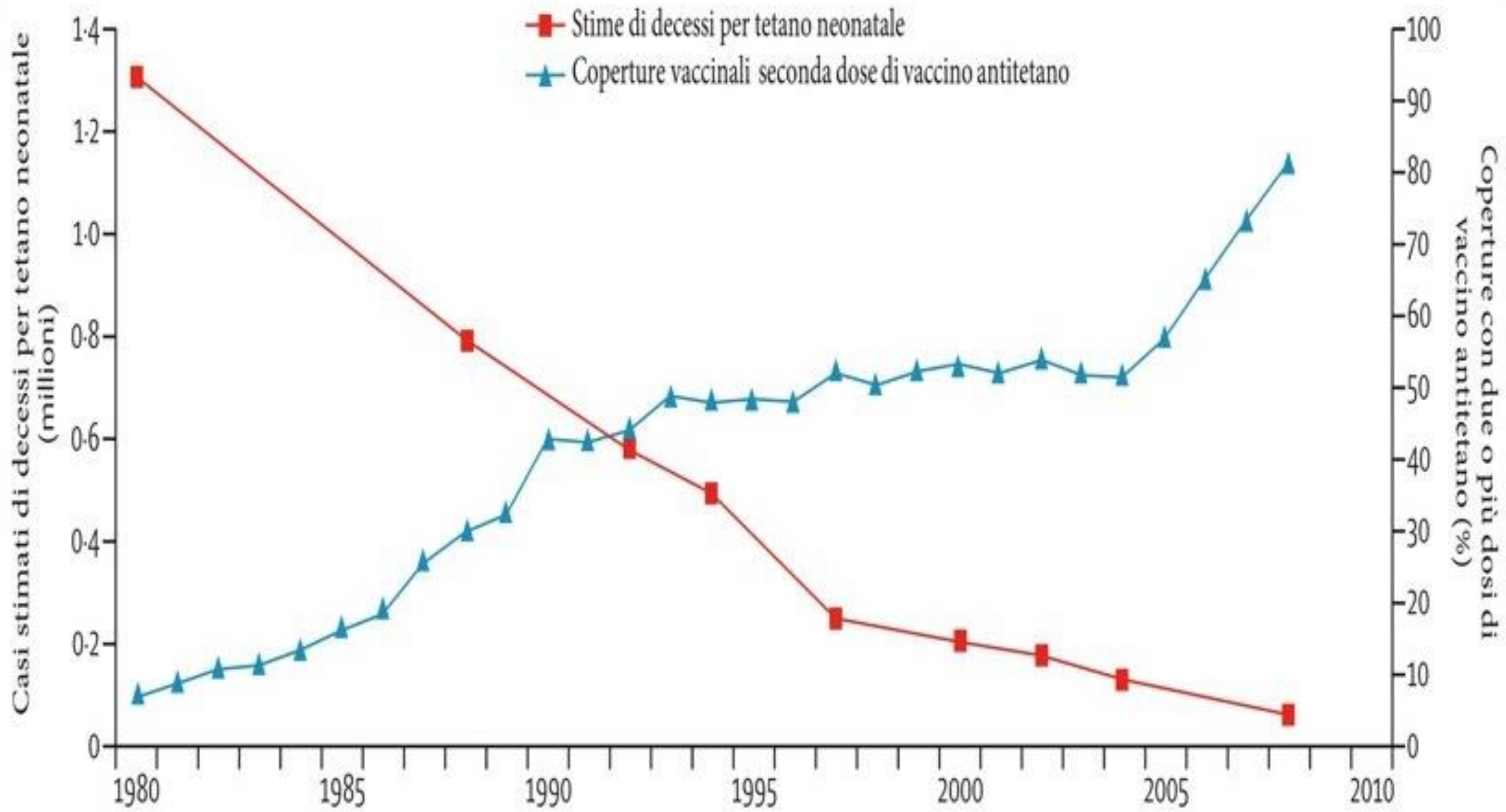


Una forma particolare di *tetano* è quello che colpisce i neonati (**tetano neonatale**), osservata soprattutto in Paesi in via di sviluppo. I bambini nati da madri non vaccinate non hanno la protezione conferita nei primi mesi di vita dagli anticorpi materni. L'infezione viene contratta quando il **cordone ombelicale** viene reciso con strumenti non sterili. Di solito, il tempo di incubazione è di 7-14 giorni. I sintomi sono quelli del tetano generalizzato, con una elevata letalità.

# TETANO NEONATALE

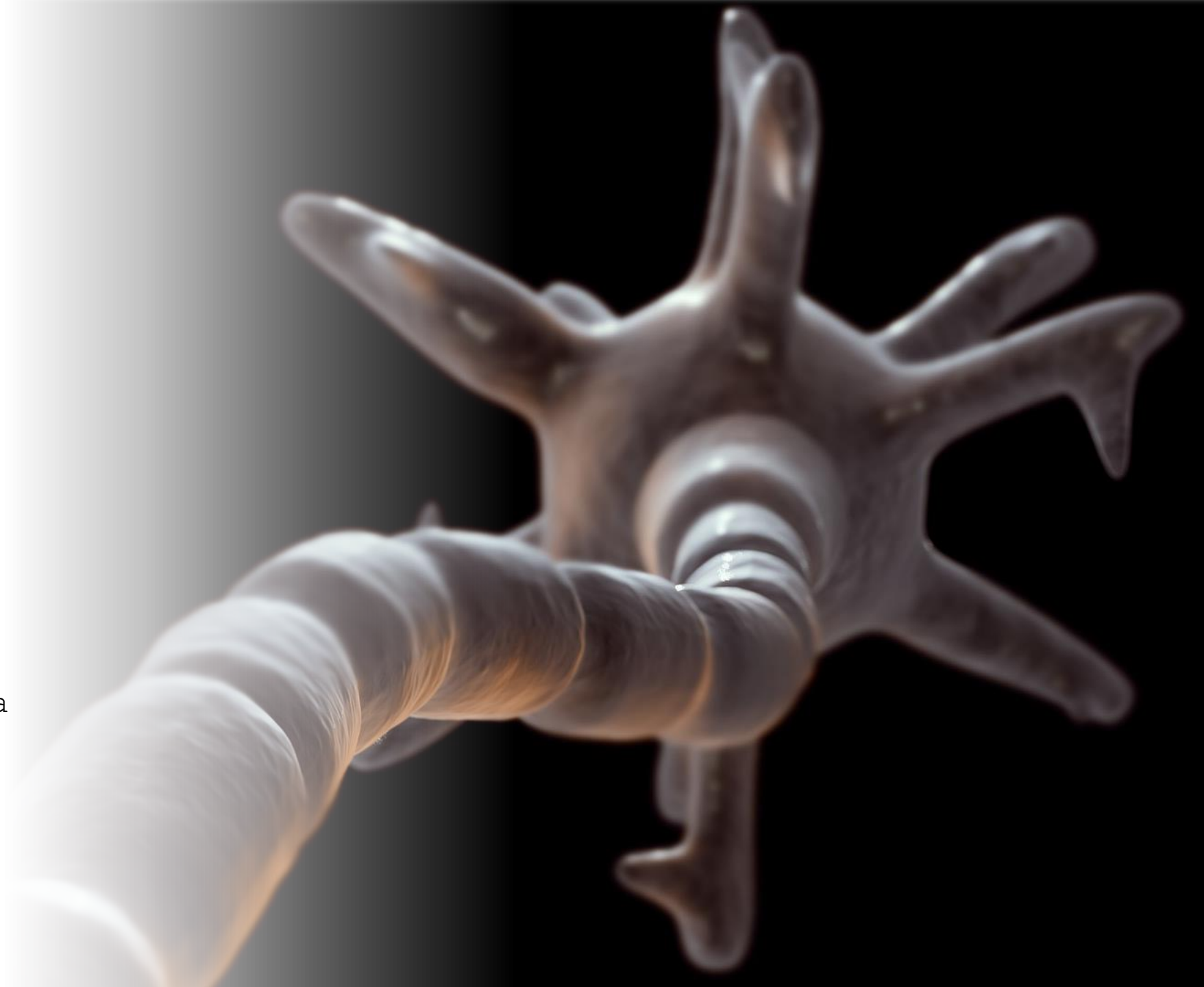
Nei neonati il *tetano*, comunemente a partenza dalla ferita ombelicale, si manifesta nella 3°-4° settimana di vita con la comparsa di una caratteristica contrattura dei muscoli delle labbra che fa assumere alla bocca un atteggiamento a muso di pesce (*bocca di carpa*) il bambino è molto agitato, non riesce né a succhiare né a dormire i suoi muscoli sono percorsi da spasmi dolorosi ed egli si raggomitola in flessione sul dorso, riassumendo la tipica posizione fetale.





# COME NASCE LA PARALISI SPASTICA?

Nasce tutto dalla Tetanospasmina, sostanza nociva prodotta dal batterio *Clostridium tetani* e bloccante l'impulso nervoso che, nella normalità, provoca il rilasciamento dei muscoli. Si produce così una condizione di irrigidimento e di contrattura spastica detta **tetania**, che comporta un'incapacità funzionale dell'apparato muscolare, ovvero la paralisi spastica.



# COMPLICANZE

In genere la morte può essere provocata da complicanze entro i primi 10 giorni di malattia, e può essere insufficienza respiratoria, ritenzione urinaria, infezione polmonare. Lo spasmo dei muscoli respiratori si associa ad *asfissia*, *polmonite*, e può essere anche l'esito dell'azione stessa della tossina tetanica sui centri nervosi, soprattutto su quelli del *bulbo*, con paralisi respiratoria. Nei casi a evoluzione favorevole si ha invece, una progressivo diradarsi delle crisi convulsive e la scomparsa delle contratture muscolari.





# TRASMISSIONE

Il batterio è normalmente presente nell'intestino degli animali (bovini, equini, ovini) e nell'intestino umano e viene eliminato con le feci. Le spore possono sopravvivere nell'ambiente esterno anche per anni e contaminano spesso la polvere e la terra.

Possono penetrare nell'organismo umano attraverso ferite dove, in condizioni opportune, si possono trasformare nelle forme vegetative che producono la *tossina*.

Il batterio non invade i tessuti ma la *tossina* raggiunge attraverso il sangue e il sistema linfatico il sistema nervoso centrale, interferendo con il rilascio di neurotrasmettitori che regolano la muscolatura, causando contrazioni e spasmi diffusi. Più raramente, il tetano può comparire a ustioni, morsi di animali, iniezioni con aghi contaminati, o per effettuare tatuaggi, piercing, e procedure chirurgiche.



# IMMUNITÀ

---

La malattia non conferisce immunità, in quanto la quantità di tossina prodotta è sempre molto scarsa (comunque sufficiente per svolgere l'azione tossica) e si fissa prontamente ai recettori delle cellule nervose, non riuscendo così a stimolare il sistema immunitario.

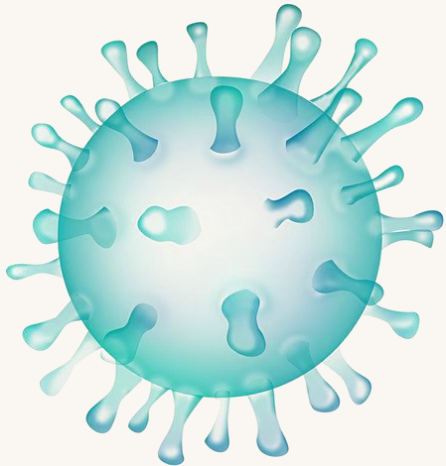
L'unica immunità nei confronti del tetano, quindi, è quella **artificiale**, attiva o passiva. Nelle infezioni da bacillo tetanico non esiste un valido ed efficace accertamento diagnostico e i test di laboratorio sono di scarso aiuto.



# PREVENZIONE

La prevenzione si attua principalmente attraverso la somministrazione di un vaccino.

La vaccinazione consiste nell'iniezione di un'anatossina, ovvero una tossina batterica che, mediante trattamento con formaldeide, è stata privata del potere tossico ma conserva la sua capacità d'indurre la produzione di anticorpi specifici neutralizzanti da parte dei globuli bianchi una volta introdotta nell'organismo.



# PRESCRIZIONE VACCINI

Tutti i neonati vengono invitati alla vaccinazione secondo un calendario vaccinale predeterminato

1° dose al 3 mese di vita

2° dose al 5 mese

3° al 12 mese di vita

una dose di richiamo viene effettuata a distanza di 4-5 anni dall'ultima dose.

Si effettuano in seguito i richiami, facoltativi, ogni 10 anni.

(Le dosi di richiamo sono in concentrazione minore rispetto alle 3 iniziali).

Per chi non fosse stato precedentemente vaccinato (la legge prevedeva, dal 1968, l'obbligo, solo per i neonati);

La vaccinazione degli adulti si esegue somministrando:

-due dosi di vaccino per via intramuscolare,

ad una distanza di 4-8 settimane

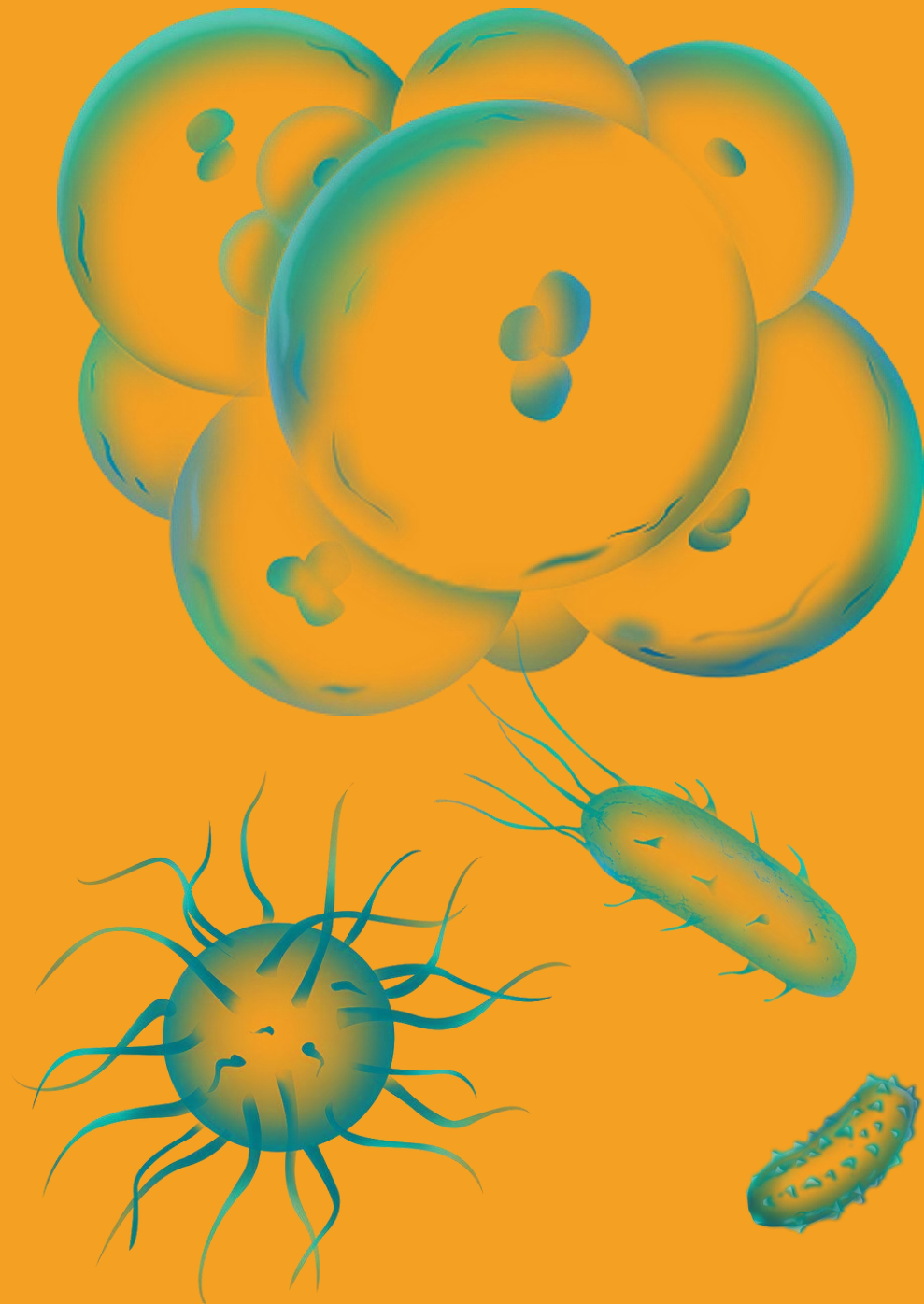
-una terza dose dopo 6-12 mesi.

# PREVENZIONE TETANO NEONATALE

Alle donne incinte deve essere somministrato il vaccino durante la gravidanza, preferibilmente a 27-36 settimane di gestazione indipendentemente da quando sono state vaccinate l'ultima volta; il feto può sviluppare l'immunità passiva da vaccini somministrati in questo momento.

## EFFETTI COLLATERALI

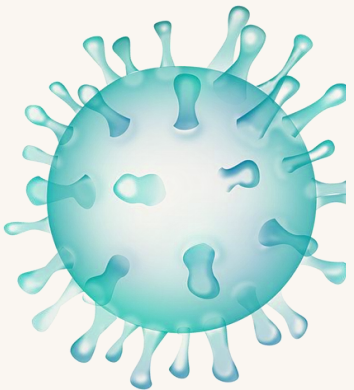
Gli effetti collaterali relativi al vaccino antitetanico sono rari e molto lievi: reazioni allergiche, reazioni locali, ed eritema (arrossamento). Tra questi anche la neurite brachiale, ma è estremamente rara (rispettivamente 0,4 casi per milione di dosi).



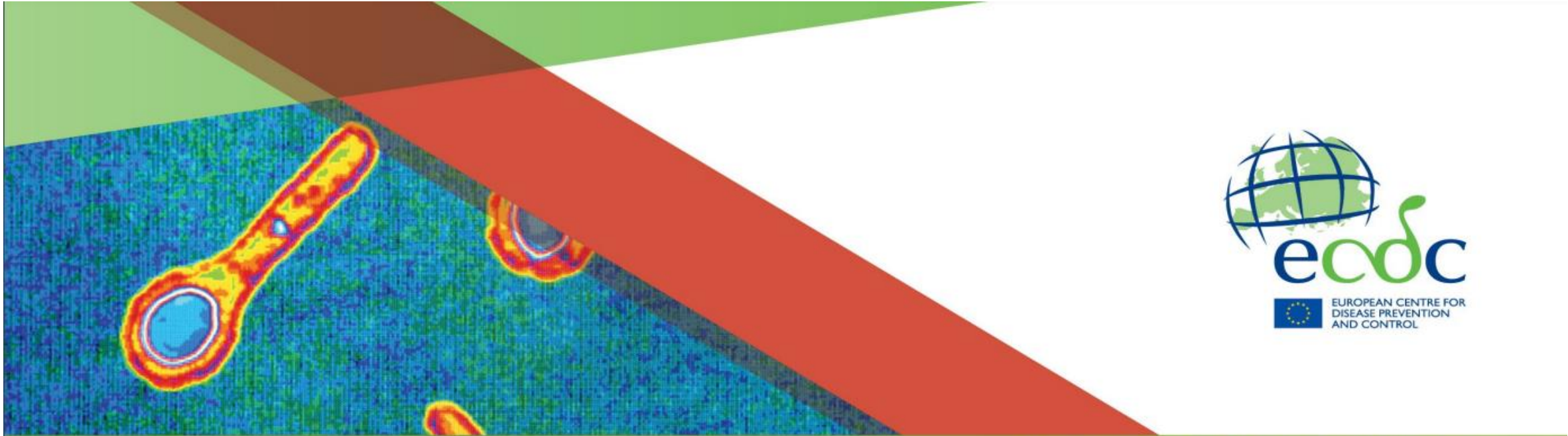
# IN CASO DI FERITE

Pulirla e disinfettarla con acqua ossigenata, che:

- crea uno stato di aerobiosi che è sfavorevole al batterio;
- tramite la sua effervescenza espelle i batteri e lo sporco dalla ferita;
- sviluppa radicali liberi dell'ossigeno che contribuiscono ad accelerare e potenziare la risposta infiammatoria, rendendo così più difficile l'attecchimento delle spore.



# I numeri del tetano in Europa



SURVEILLANCE REPORT

## Tetanus

Annual Epidemiological Report for 2021

Nel 2021, 26 paesi dell'Unione Europea hanno segnalato 50 casi di tetano, 10 dei quali (20%) sono stati accertati da analisi cliniche e 40 (80%) sono stati diagnosticati con visita medica.

**L'Italia conta il 54% di tutti i casi.**

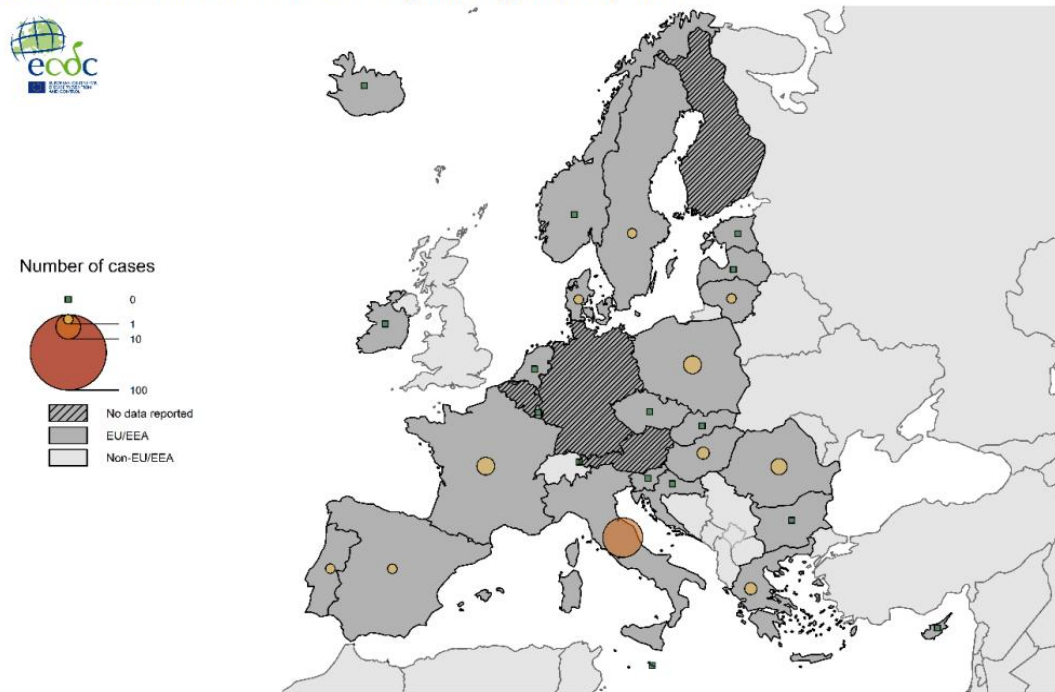
E' importante notare che (come espresso nel paragrafo "Methods" dell'articolo), ogni paese ha utilizzato i dati forniti dalle proprie reti di servizi e che le normative italiane per la raccolta di dati epidemiologici sul tetano sono spesso più stringenti di quelle degli altri paesi.

**Table 1. Distribution of tetanus cases and rates per 100 000 population by country and year, EU/EEA, 2017–2021**

Country	2017		2018		2019		2020		2021	
	Number	Rate	Number	Rate	Number	Rate	Number	Rate	Number	Rate
Austria	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Belgium	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Bulgaria	0	0.00	1	0.01	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Croatia	2	0.05	3	0.07	2	0.05	0	0.00	0	0.00
Cyprus	0	0.00	1	0.12	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Czechia	0	0.00	0	0.00	1	0.01	0	0.00	0	0.00
Denmark	2	0.03	2	0.03	ND	ND	ND	ND	1	0.02
Estonia	1	0.08	1	0.08	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Finland	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
France	4	0.01	2	0.00	4	0.01	3	0.00	5	0.01
Germany	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Greece	2	0.02	4	0.04	5	0.05	2	0.02	2	0.02
Hungary	0	0.00	1	0.01	5	0.05	3	0.03	2	0.02
Iceland	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Ireland	1	0.02	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
<b>Italy</b>	<b>33</b>	<b>0.05</b>	<b>36</b>	<b>0.06</b>	<b>25</b>	<b>0.04</b>	<b>10</b>	<b>0.02</b>	<b>27</b>	<b>0.05</b>
Latvia	0	0.00	0	0.00	1	0.05	0	0.00	0	0.00
Liechtenstein	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0	0.00
Lithuania	3	0.11	1	0.04	1	0.04	0	0.00	1	0.04
Luxembourg	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Malta	1	0.22	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Netherlands	1	0.01	1	0.01	0	0.00	2	0.01	0	0.00
Norway	0	0.00	3	0.06	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Poland	11	0.03	8	0.02	17	0.04	2	0.01	5	0.01
Portugal	0	0.00	2	0.02	0	0.00	0	0.00	1	0.01
Romania	7	0.04	6	0.03	5	0.03	3	0.02	4	0.02
Slovakia	1	0.02	1	0.02	0	0.00	1	0.02	0	0.00
Slovenia	0	0.00	2	0.10	1	0.05	2	0.10	0	0.00
Spain	6	0.01	6	0.01	2	0.00	1	0.00	1	0.00
Sweden	2	0.02	4	0.04	0	0.00	3	0.03	1	0.01
UK	5	0.01	7	0.01	4	0.01	ND	ND	ND	ND
<b>EU-EEA</b>	<b>82</b>	<b>0.02</b>	<b>92</b>	<b>0.02</b>	<b>73</b>	<b>0.02</b>	<b>32</b>	<b>0.01</b>	<b>50</b>	<b>0.01</b>

Source: Country reports.  
 ND : no data reported.  
 NR : no rate calculated.

**Figure 1. Distribution of tetanus cases by country, EU/EEA, 2021**



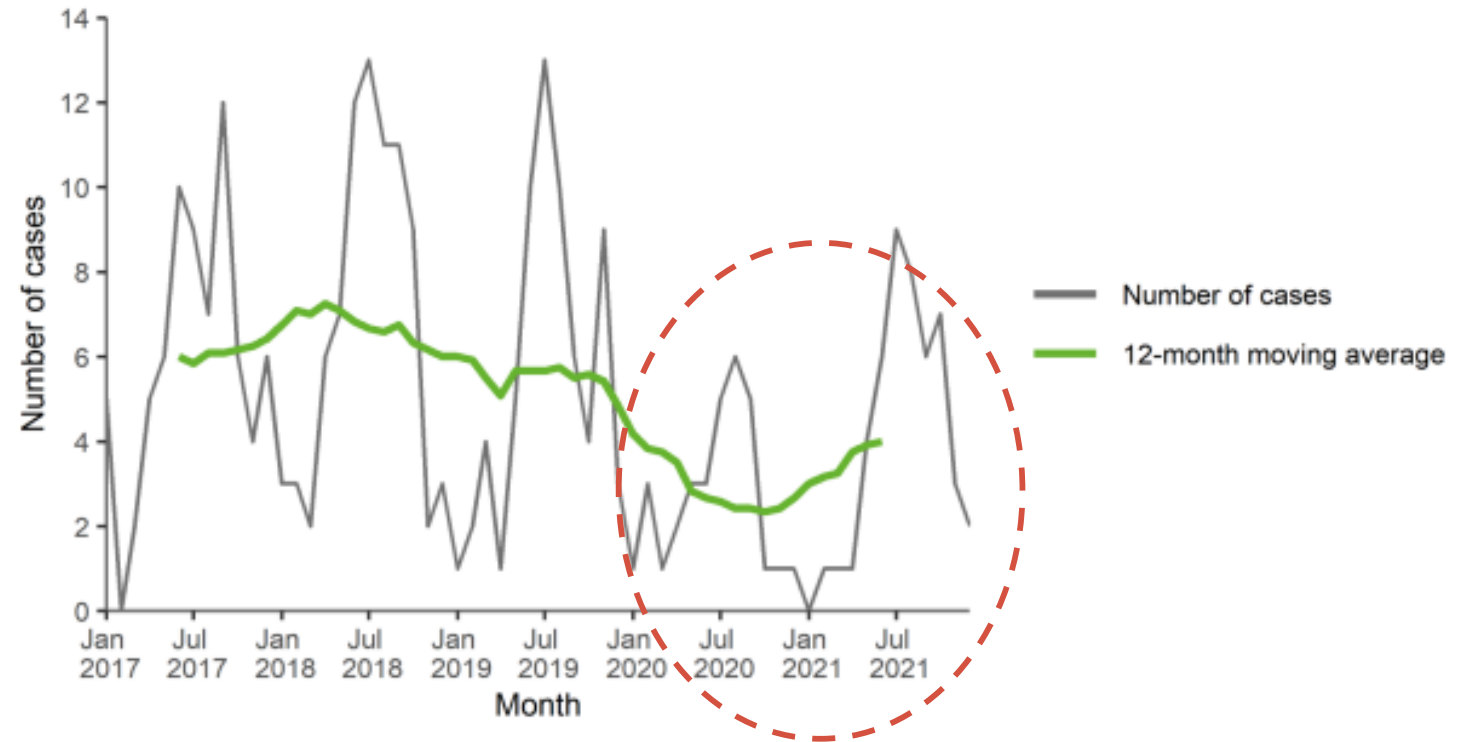
Osservando i dati mensili di nuovi casi di tetano in Europa nel periodo 2017-2021, è facile osservare una certa **stagionalità** delle infezioni.

I picchi di massimo si trovano in corrispondenza delle stagioni estive, periodi in cui è più comune fare attività all'aria aperta (e di conseguenza entrare a contatto con *Clostridium tetani*).

Nel grafico è facile osservare una depressione del trend dei numeri mensili di nuovi casi nel periodo del COVID-19 per:

- **Lockdown**
- **Reti di notificazione saturate dal COVID-19**

**Figure 4. Distribution of tetanus cases by month, EU/EEA, 2017–2021**

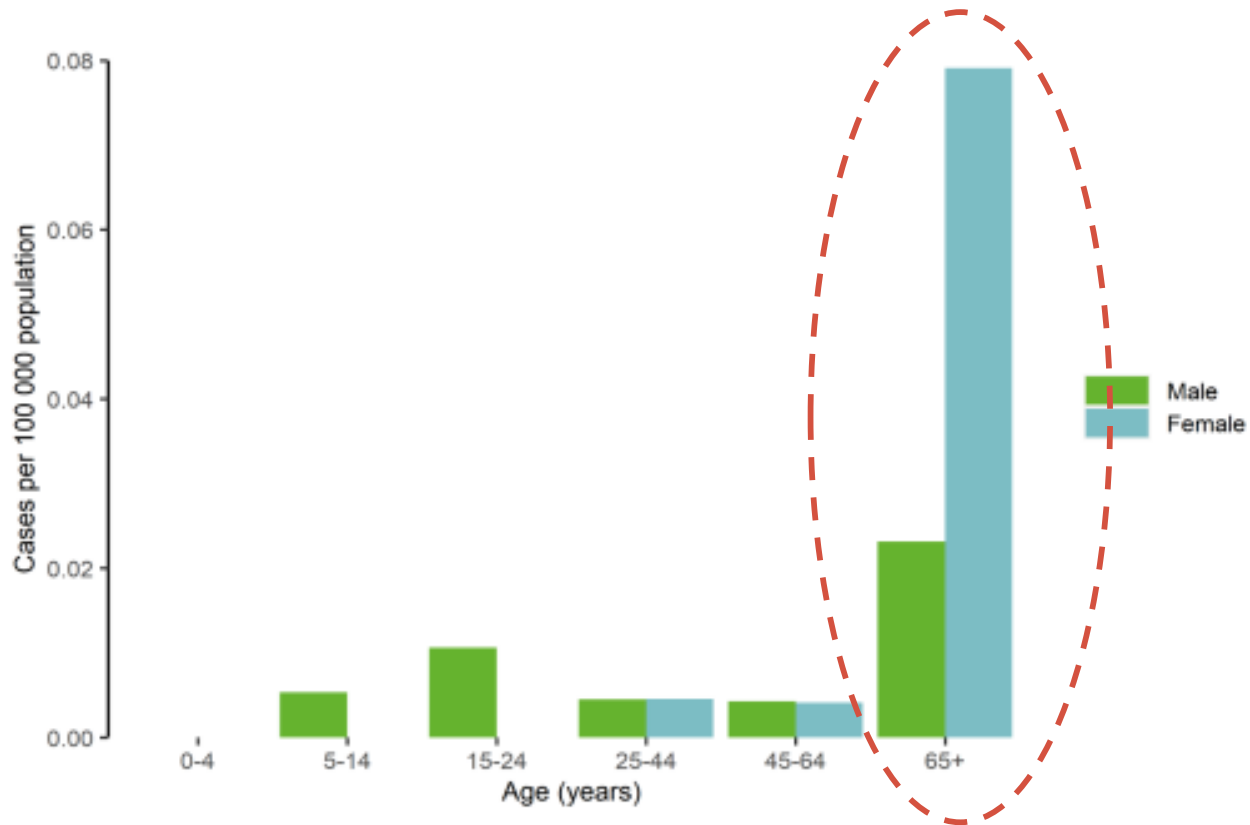


Source: Country reports from Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czechia, Estonia, France, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain and Sweden.



## Distribuzione in base ad età e sesso

**Figure 2. Distribution of tetanus cases per 100 000 population, by age and gender, EU/EEA, 2021**



I casi relativi ai giovani con meno di 24 anni si sono osservati 3 casi, tutti in pazienti maschi.

Le fasce di età 15-24 anni, 25-44 anni e 45-64 anni sono popolate da 4 casi caduna, con una distribuzione equa in maschi e femmine.

Il 78% dei nuovi casi sono rappresentati da **over 65**. Con un totale di 32 casi in pazienti femmine e 7 in pazienti maschi. Fattori che influiscono in questo sono:

- Maggiore speranza di vita delle donne
- Maggiore copertura vaccinale degli uomini in servizio militare

## Il decorso

Nell'80% dei casi notificati nel 2021 il decorso è stato positivo, portando alla guarigione dei pazienti.

Il 20% dei casi sono risultati fatali per pazienti anziani.

In particolare **9 pazienti** deceduti erano persone **over 80**, mentre l'altro paziente deceduto era un **sessantaquattrenne**.

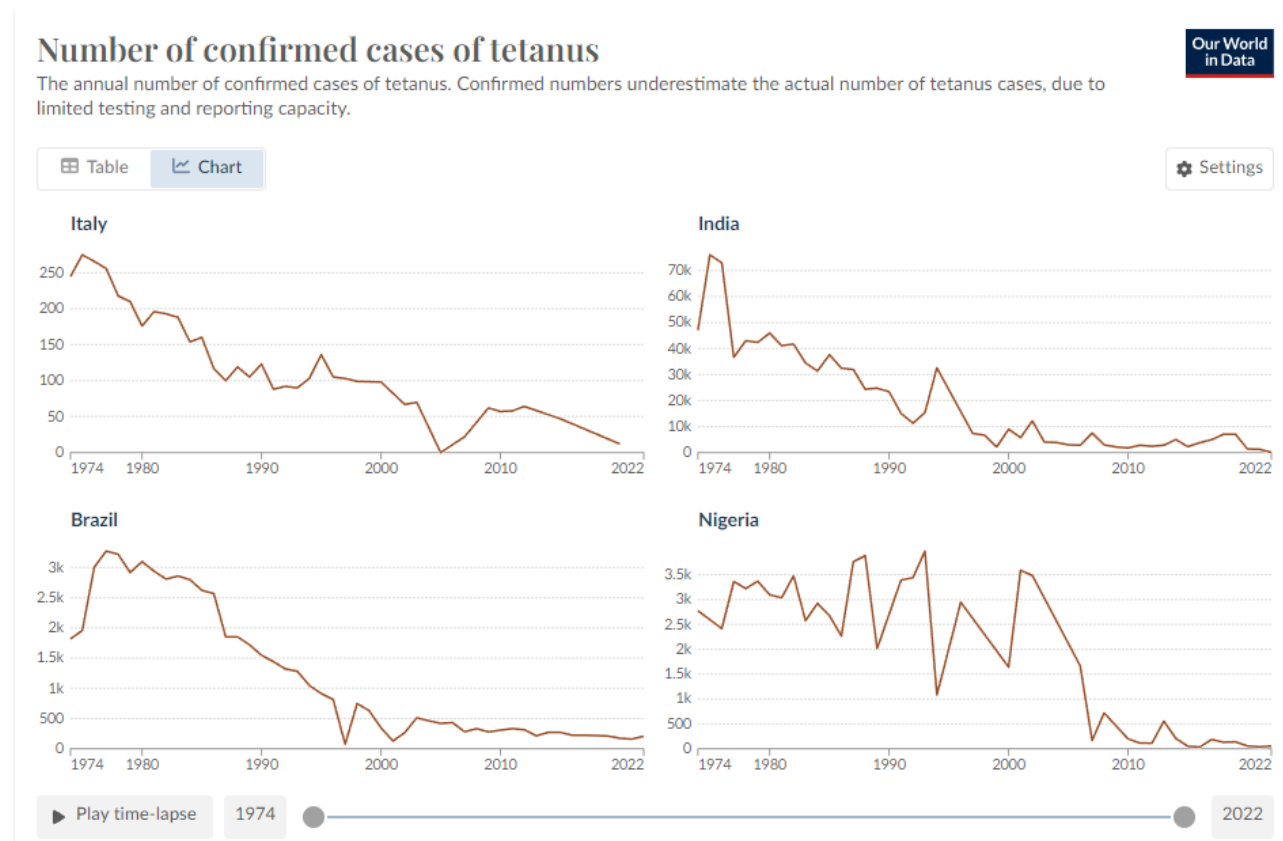
## Panoramica mondiale

Il tetano è molto temuto in tutto il mondo, con esiti fatali nel 30-50% dei casi in paesi in via di sviluppo.

In particolare le regioni più colpite da questa malattia sono:

- **Centro/Sud-America**
- **Africa subsahariana**
- **Corno d'Africa**
- **Medio Oriente**
- **India**
- **Cina**
- **Sud-Est Asiatico**

A destra vi è un confronto tra i numero di casi confermati delle 4 nazioni più colpite dei continenti: **Europa, Asia, America** e **Africa**.





TRATTAMENTO DEL TETANO



Il trattamento del tetano è diverso a seconda che l'infezione sia **in atto** (e sintomatica) o **soltanto sospetta**.

## **Tetano: Cura dei casi sospetti**

Per i casi sospetti di tetano (es: individuo non vaccinato che si è ferito con un chiodo arrugginito), la terapia prevede:

- La **pulizia della ferita cutanea** che potrebbe aver permesso l'ingresso nel corpo delle spore e che potrebbe determinare la germinazione di quest'ultime;
- La somministrazione tramite iniezione endovenosa di immunoglobuline specifiche contro la tossina tetanica (**immunoglobuline antitetaniche**);
- Il **vaccino antitetanico (antitetanica)**.

# Tetano: Cura dei casi infetti

Bisogna distinguere due situazioni: i casi confermati di tetano in cui l'infezione è lieve/moderata e i casi confermati di tetano in cui l'infezione è grave

La terapia delle infezioni lievi/moderate prevede:

- La **pulizia della ferita cutanea** che ha permesso l'ingresso del batterio responsabile del tetano;
- La somministrazione per via endovenosa **immunoglobuline** specifiche contro la tetanospasmina;
- La somministrazione, per via endovenosa, di antibiotici, allo scopo di contrastare *Clostridium tetani*. Somministrati in genere per almeno una decina di giorni, gli antibiotici più impiegati in chi è affetto da tetano sono il metronidazolo, la penicillina, la clindamicina, e l'eritromicina;
- La somministrazione di diazepam e miorilassanti per via orale o endovenosa, per placare gli spasmi muscolari e la rigidità muscolare;

Quando l'infezione è grave, invece, il trattamento comporta:

- Il ricovero ospedaliero in terapia intensiva;
- La somministrazione per via intratecale di **immunoglobuline** anti tetaniche;
- In aggiunta a diazepam e miorilassanti, la somministrazione per via endovenosa di solfo di magnesio, per placare gli spasmi muscolari e la rigidità muscolare;
- Esattamente come accade per le infezioni lievi/moderate, la somministrazione per via endovenosa di **antibiotici** (metronidazolo, penicillina, clindamicina o eritromicina) e la **pulizia della ferita cutanea** attraverso cui *Clostridium tetani* ha dato avvio al ciclo infettivo.

## TRATTAMENTO

## SPIEGAZIONE

### **Cura delle Ferite**

La gestione iniziale prevede la pulizia accurata della ferita per rimuovere eventuali spore del batterio. Questo può includere la rimozione chirurgica dei tessuti necrotici (debridement).

### **Antitossina Tetanica: Immunoglobulina antitetanica (TIG)**

La somministrazione di immunoglobulina tetanica umana (TIG) è essenziale per neutralizzare la tossina libera. Questo è particolarmente importante nei casi di tetano generalizzato.

### **Vaccinazione**

Anche se il paziente è già infetto, la somministrazione del vaccino tetanico è cruciale per stimolare una risposta immunitaria a lungo termine. Il vaccino è generalmente somministrato in combinazione con difterite e pertosse (DTP).

### **Eradicazione del Batterio Antibiotici**

Gli antibiotici, come la penicillina o il metronidazolo, sono usati per uccidere il *Clostridium tetani* e prevenire ulteriore produzione di tossina.

### **Gestione degli Spasmi Muscolari**

I pazienti possono necessitare di sedativi e rilassanti muscolari per gestire gli spasmi dolorosi.

In casi gravi, può essere necessario il ricorso a miorilassanti più potenti e alla ventilazione meccanica se gli spasmi compromettono la respirazione.

### **Supporto Respiratorio**

Nei casi più gravi, l'intubazione e la ventilazione meccanica possono essere necessari per assicurare una respirazione adeguata.

### **Terapie di Supporto**

Supporto nutrizionale, idratazione e gestione delle complicanze sono cruciali per il recupero del paziente.

# IMMUNOGLOBULINE SPECIFICHE CONTRO LA TETANOSPASMINA



## A COSA SERVONO?

Forniscono una protezione immediata contro la tossina, queste proteine si legano alla tossina tetanica, impedendole di agire sul sistema nervoso centrale e prevenendo così lo sviluppo dei sintomi del tetano.

Le immunoglobuline antitetaniche sono in grado di neutralizzare la tossina in modo rapido ed efficace fornendo una protezione immediata, mentre il sistema immunitario del paziente produce anticorpi specifici. In questo modo, le immunoglobuline agiscono come una sorta di "scudo" temporaneo contro la tossina tetanica, consentendo al sistema immunitario di sviluppare una risposta immunitaria adeguata e duratura.





## IL LORO MECCANISMO D'AZIONE MOLECOLARE

- Le immunoglobuline tetaniche funzionano legandosi alla tetanospasmina, una neurotossina prodotta dal *Clostridium tetani*, *ne blocca l'azione e successivamente si ha il normale funzionamento delle sinapsi glicina e GABA.*
- Gli anticorpi specifici neutralizzano la tossina attraverso un legame ad alta affinità, impedendo alla tossina di raggiungere le terminazioni nervose e svolgere la sua funzione neurotossica.

# IMPORTANTE RICORDARE CHE :

- Le TIG non sono in grado di limitare l'azione neurotossica della tossina che ha già raggiunto le terminazioni nervose: la terapia degli spasmi tetanici è quindi essenzialmente sintomatica, e si avvale di sedativi o anestetici generali, neuroplegici, farmaci simili.
- La malattia **non conferisce immunità**, perciò i pazienti che hanno avuto il tetano devono iniziare o continuare il ciclo vaccinale non appena le condizioni cliniche lo consentono.



# Tetanus: Pathophysiology, Treatment, and the Possibility of Using Botulinum Toxin against Tetanus-Induced Rigidity and Spasms

**Bjørnar Hassel**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Norwegian Defense Research Establishment, N-2027 Kjeller, Norway;

E-Mail: bjornar.hassel@ffi.no; Tel.: +47-63-807-846; Fax: +47-63-807-509

<sup>2</sup> Department of Neurology, Oslo University Hospital-Rikshospitalet, 0027 Oslo, Norway

*Received: 26 September 2012; in revised form: 25 December 2012 / Accepted: 27 December 2012 /*

*Published: 8 January 2013*

La **tossina botulinica** (commercialmente conosciuta come Botox) è una potente neurotossina prodotta dal batterio ***Clostridium botulinum***. A differenza della tetanospasmina, la tossina botulinica blocca il rilascio di acetilcolina alle sinapsi neuromuscolari, allevia gli effetti del tetano inibendo il rilascio incontrollato di neurotrasmettitori.

[49]	33/male	Nose wound/ 8 days	Trismus, dysphagia, ptosis. Cephalic tetanus/ Ablett grade 3	15 days: Botox <sup>®</sup> 50 IU in each masseter. Two injection sites per muscle.	3–4 days/2 weeks
[50]	28/male	I.v. drug abuse/ unknown incubation time	Trismus, progressing to generalized tetanus/ Ablett grade 3	>3 weeks: Dysport <sup>®</sup> into left biceps + brachioradialis + both gastrocnemius muscles, total dose 1000 IU.	1 day/1 day
[45]	64/female	Hand wound/ unknown incubation time	Generalized tetanus, including diffuse rigidity and pain, trismus, risus sardonicus, dysphagia/ Ablett grade 3	3 weeks: Botox <sup>®</sup> 30 IU into each cricopharyngeal muscle with EMG <sup>b</sup>	2 days/1 week
[45]	68/female	Leg wound/3 days	Generalized tetanus, including rigidity, opisthotonus, trismus, risus sardonicus, dysarthria, dysphagia/Ablett grade 3	3 weeks: Botox <sup>®</sup> 30 IU into each cricopharyngeal muscle with EMG <sup>b</sup>	2 days/1 week
[51]	80/female	Unknown entry and incubation time	Throat pain, dysphonia, neck rigidity, trismus. Cephalic tetanus/ Ablett grade 3	8 weeks: Botox <sup>®</sup> 75 IU into each sternocleidomastoideus, 25 IU into right trapezius, 50 IU into each levator scapulae	“responded well”
		Forehead	Bell’s paresis facial pain trismus tongue spasms	5 days: Botox <sup>®</sup> 25 IU into each masseter	

RISULTATI DEL TRATTAMENTO  
DELLA TOSSINA BOTULINICA

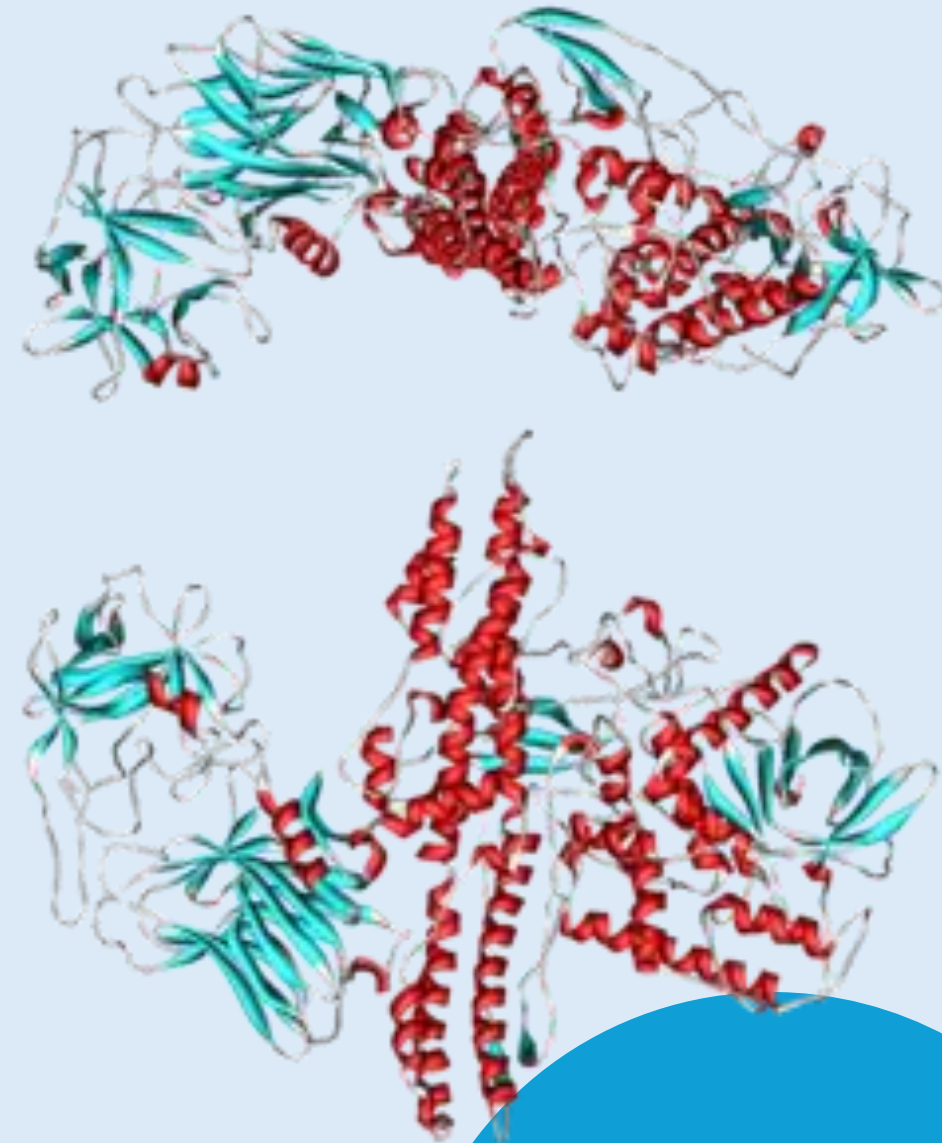
## Potenziabili Benefici nel Trattamento con la tossina botulinica sono stati:

- **Riduzione degli Spasmi Muscolari:** La tossina botulinica potrebbe teoricamente ridurre la gravità degli spasmi muscolari causati dalla tetanospasmina.
- **Prolungata Azione Miorilassante:** Gli effetti della tossina botulinica durano per mesi, offrendo un controllo più duraturo degli spasmi rispetto ai miorilassanti tradizionali.

### Limiti e Considerazioni in merito

- **Interazioni Farmacologiche:** La combinazione di due neurotossine potenti (tetanospasmina e tossina botulinica) necessita di studi approfonditi per comprendere le possibili interazioni e effetti collaterali.
- **Dosi e Sicurezza:** La dose di tossina botulinica deve essere attentamente calibrata per evitare eccessiva debolezza muscolare o paralisi.
- **Evidenze Cliniche:** Al momento, non esistono ampi studi clinici che supportano l'uso della tossina botulinica nel trattamento del tetano, quindi l'utilizzo sarebbe sperimentale.

IN CONCLUSIONE QUESTO TRATTAMENTO HA MOLTO POTENZIALE MA HA BISOGNO DI UNO STUDIO CLINICO MOLTO PIU AVANZATO PER ESSERE OTTIMIZZATO E UTILIZZATO



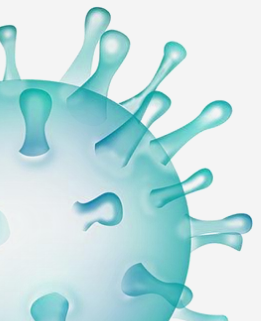
# Difterite

La difterite è una tossinfezione, ossia una malattia in cui i sintomi sono legati, più che alla moltiplicazione batterica, alla produzione, da parte del germe, di una tossina.

Essa è provocata da un batterio: il *Corynebacterium diphtheriae* (scoperto da [Edwin Klebs](#) nel [1883](#)). Gram positivo, con una tipica forma a clava, anaerobio facoltativo (cresce aerobicamente e anaerobicamente), immobile, [asporigeno](#).

La [tossina](#) che esso produce è responsabile di complicanze tipiche quali [miocardite](#) e [paralisi](#) dei [nervi cranici](#) e [spinali](#).

In Italia, la difterite è una malattia infettiva soggetta a [denuncia](#) obbligatoria entro le 12 ore dall'accertamento.



# Struttura

Carattere			In coltura (colonie di bacilli)
Forma	<ul style="list-style-type: none"><li>Bastoncellare, anche se pleiomorfo;</li><li>Possiede una estremità a forma di clava (corineforme)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Lunghezza da 1 a 8 <math>\mu\text{m}</math>;</li><li>Diametro compreso tra 0,3 e 0,8 <math>\mu\text{m}</math></li></ul>	Nelle colture e nei materiali patologici assume formazioni a "V" o a "ideogrammi cinesi" per il tipo di divisione cellulare.
Metabolismo	Aerobio/anaerobico facoltativo	I bacilli hanno la caratteristica di fermentare rapidamente il glucosio e lentamente il maltosio, con produzione di acidi ma non di gas	Non è un <b>batterio</b> particolarmente esigente e può crescere sui comuni terreni di coltura come <b>Agar sangue</b> o <b>Agar cioccolato</b> . Terreni specifici per l'isolamento di <i>C. diphtheriae</i> sono quello di <b>Löffler</b> e l' <b>Agar sangue al tellurito di potassio</b> .
Altro	Immobile, acapsulato, catalasi-positivo.		

In base alla morfologia delle colonie si distinguono i biotipi diversi tra loro, sia da un punto di vista morfologico sia biochimico:

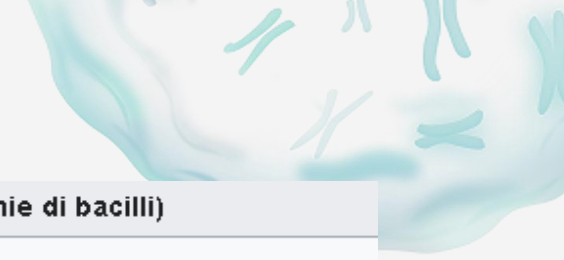
**GRAVIS**

**MITIS**

**INTERMEDIUS**

**BELFANTI**

Con l'eccezione di belfanti, tutti i biotipi sono in grado di produrre la tossina difterica.



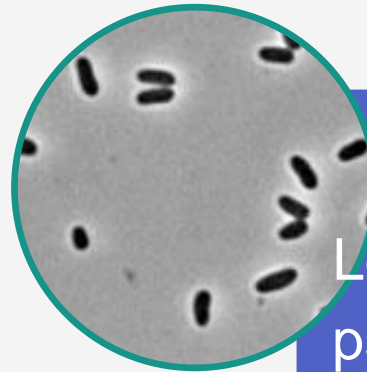
Oltre a *C. diphtheriae*, altre due specie possono indurre la difterite sono *Corynebacterium ulcerans* e *Corynebacterium pseudotuberculosis*, essendo che producono una tossina molto simile a quella difterica

Si tratta di specie zoonotiche e quindi il contagio è esclusivamente previo contatto con l'animale infetto e non tra uomini



*C. ulcerans*

Le infezioni umane da *C. ulcerans* si manifestano comunemente come ulcere cutanee e sono generalmente associate al contatto con animali infetti, sia da compagnia che da allevamento, e al consumo di latte crudo



*C. pseudotuberculosis*

Le infezioni umane causate da *C. pseudotuberculosis* sono molto rare e associate a esposizione professionale



# TOSSINA DIFTERICA

L'unico fattore diretto di virulenza osservato in *C. diphtheriae* è la tossina difterica, un'esotossina prodotta da questo batterio a livello del sito d'infezione e liberata dai ceppi lisogeni per il batteriofago  $\beta$ , il quale introduce nelle cellule batteriche il gene *tox*

La tossina difterica va incontro a due modificazioni prima di essere secreta. Per prima cosa la sua sequenza leader viene tagliata dopodiché viene ulteriormente tagliata in due polipeptidi, chiamati A e B, che si uniscono quindi tramite ponti disolfuro creando una classica tossina di tipo A-B.




La tossina difterica, una volta in circolo, si lega all'HB-EGF (fattore di crescita), che è espresso in particolare sulle cellule cardiache e su quelle nervose. Dopodiché tramite la regione di traslocazione della subunità B si inserisce nella membrana plasmatica aiutando la subunità A ad entrare nel citoplasma della cellula. La regione catalitica della subunità A si lega al fattore di elongazione 2 (EF-2), fondamentale per il movimento del polipeptide in corso di sintesi sui ribosomi, in questo modo blocca la sintesi proteica.



Oltre al controllo genico (lisogenia per il fago  $\beta$ ) esiste anche un controllo ambientale sulla produzione della tossina difterica.

È stato osservato, infatti, che la produzione di tossina è inversamente proporzionale alla concentrazione di ione ferrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ). La tossina, infatti, non verrebbe prodotta fin quando la concentrazione ferrica nel terreno non raggiunge un punto minimo critico di  $0,14 \mu\text{g/ml}$ . Questo sarebbe dovuto al fatto che il ferro si lega ad un repressore della tossina difterica che, così attivato, blocca la trascrizione del gene *tox* integrato nel genoma batterico.

*C. diphtheriae* produce oltre alla tossina difterica anche fosfolipasi D, ureasi e alcuni fattori di resistenza agli antibiotici.



# SINTOMI

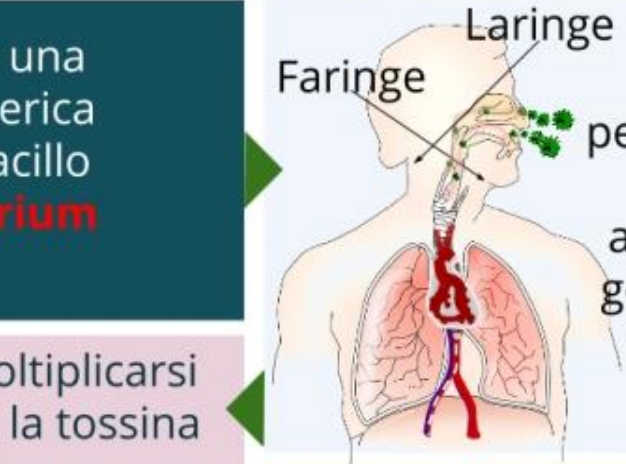
Il periodo di incubazione della malattia varia da 2 a 5 giorni.

La **difterite** è tipicamente responsabile della formazione di una **massa grigio-nera** sulla gola, simile talvolta a una patina membranosa; tale massa, per la posizione occupata, agisce come una sorta di tappo che ostacola il passaggio dell'aria e impedisce il corretto svolgimento degli atti respiratori. Questa massa possiede una consistenza semi-solida ed è il risultato degli effetti combinati della moltiplicazione batterica, della produzione dell'esotossina, della **necrosi del tessuto mucoso** sottostante e della **risposta immunitaria** dell'ospite.

La **difterite** è una infezione batterica causata dal bacillo ***Corynebacterium diphtheriae***

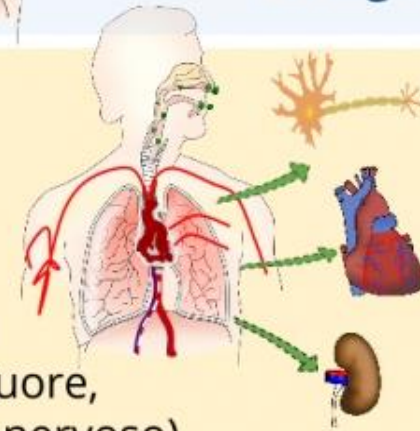
Comincia a moltiplicarsi ed a produrre la tossina difterica che crea sulla mucosa una membrana di colore grigio: la **membrana difterica**

Membrana difterica



Il batterio penetra all'interno dell'organismo attraverso naso e gola e si stabilizza nella **faringe** e nella **laringe**

Le tossine si diffondono attraverso il sangue nei vari organi (cuore, reni, sistema nervoso)



La difterite, però, non è solo questo, ma è anche causa di un ampio spettro di sintomi e altri segni, quali:

- **Febbre**
- **Ingrossamento dei linfonodi della gola**;
- **Debolezza generale**;
- **Alterazioni della cromia della pelle**, la quale arriva ad assumere una colorazione bluastra;
- **Tosse**;
- **Deglutizione dolorosa, difficoltà respiratorie**
- **Mal di gola** e raucedine.

Sono tutti sintomi collegati alla presenza, in gola, della sopraccitata massa infetta di colore grigio-nero;

La difterite può anche manifestarsi come infezione cutanea causando ulcere cutanee, lesioni dolorose sulla pelle.

## Alcuni sintomi della difterite:

### Apparato neurologico

- \* Paralisi del nervo faringeo, oculare e facciale
- \* Paralisi del diaframma

### Apparato respiratorio

- \* Broncospasmo
- \* Dispnea e cianosi
- \* Difficoltà respiratoria

### Apparato circolatorio

- \* Miocardite
- \* Fibrillazione atriale
- \* Blocco di branca

### Cavo orofaringeo

- \* Dolore
- \* Difficoltà a deglutire
- \* Raucedine
- \* Tosse
- \* Naso gocciolante muco e sangue

### Cute

- \* Escoriazioni
- \* Lesioni gangrenose





La **gravità** della malattia è dovuta principalmente alla tossina prodotta dal batterio.

Nei bambini, i sintomi possono essere simili, ma con una maggiore possibilità di sviluppare **complicazioni gravi rapidamente**, specialmente se non sono vaccinati. I sintomi respiratori possono evolvere rapidamente in insufficienza respiratoria.

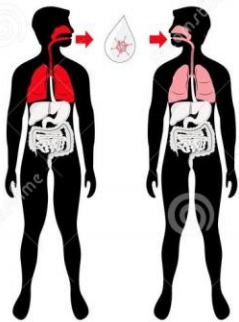
La tossina prodotta dal batterio può entrare nel sangue e causare danni ad altri organi. Questo può portare a complicazioni come **miocardite**, che può presentarsi con aritmie e insufficienza cardiaca, **può danneggiare i nervi**, causando debolezza muscolare e paralisi.

### **Esempio di Caso Clinico**

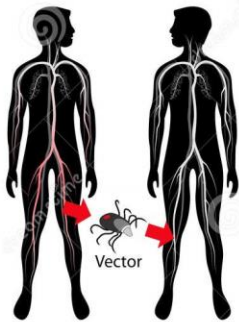
In un caso riportato, un bambino di 7 anni ha presentato febbre alta, mal di gola, e difficoltà respiratorie. Alla visita, è stata notata una membrana grigia sulle tonsille e sulla faringe. Il bambino aveva anche un gonfiore significativo del collo.

# MODALITÀ DI TRASMISSIONE

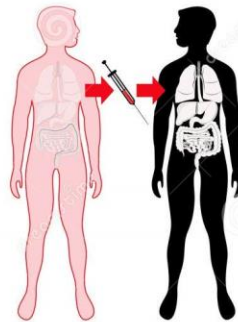
## DISEASES TRANSMISSION



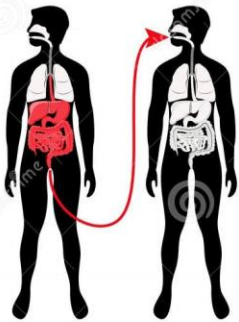
Airborne



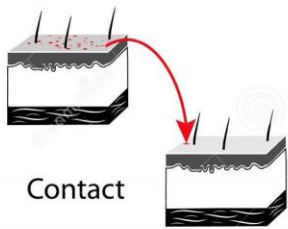
Vector-borne



Iatrogenic



Fecal-oral



Contact



Sexual



Vertical

## Trasmissione Respiratoria

- **Goccioline di Flüge:** La via più comune di trasmissione è attraverso goccioline respiratorie disperse nell'aria quando una persona infetta tossisce, starnutisce o parla. Queste goccioline possono essere inalate da persone vicine, portando all'infezione delle vie respiratorie superiori.
- **Contatto Diretto:** Il contatto diretto con secrezioni nasali o orali di una persona infetta può portare alla trasmissione. Questo è comune in ambienti affollati come scuole o case di cura.
- **Trasmissione Cutanea**
  - **Lesioni Cutanee:** La difterite cutanea può trasmettersi attraverso il contatto diretto con le ulcere infette di una persona infetta. Le lesioni cutanee contengono il batterio che può infettare la pelle di un'altra persona attraverso tagli o abrasioni.
  - **Contatto Indiretto:** Meno frequentemente, la trasmissione può avvenire attraverso oggetti contaminati (fomiti) come vestiti, biancheria da letto o giocattoli che sono stati a contatto con lesioni cutanee infette.



## Test Diagnostici

- **Coltura Batterica**

- **Campioni:** Vengono prelevati campioni da naso, gola o lesioni cutanee usando tamponi sterili.
- **Coltura:** I campioni vengono coltivati su terreni selettivi come il terreno di Löffler o il terreno di tellurite, che facilitano la crescita di *Corynebacterium diphtheriae* e inibiscono altri batteri.

- **Microscopia**

- **Colorazione di Gram:** I batteri vengono colorati con la colorazione di Gram. *Corynebacterium diphtheriae* appare come bastoncini Gram-positivi a forma di clava.
- **Colorazione di Albert:** Specifica per rilevare i granuli metacromatici all'interno dei batteri, tipici di *C. diphtheriae*.

## Test Diagnostici

- **Test di Elek**

Questo test di immunodiffusione verifica la produzione della tossina difterica. Viene eseguito su colture positive per *C. diphtheriae*.

Una striscia di carta contenente antitossina difterica

è posta su un terreno di coltura inoculato con il batterio.

La formazione di linee di precipitazione indica la presenza della tossina.

- **Reazione a Catena della Polimerasi (PCR)**

è utilizzata per rilevare i geni della tossina difterica

direttamente dai campioni clinici, fornendo una diagnosi rapida e precisa.





# PREVENZIONE DIFTERITE

- La prevenzione della *difterite* si basa sulla vaccinazione dei bambini nel primo anno di vita (ciclo di base a 3 dosi), utilizzando prodotti combinati in cui la componente antidifterica è associata ad altre componenti, come il vaccino esavalente



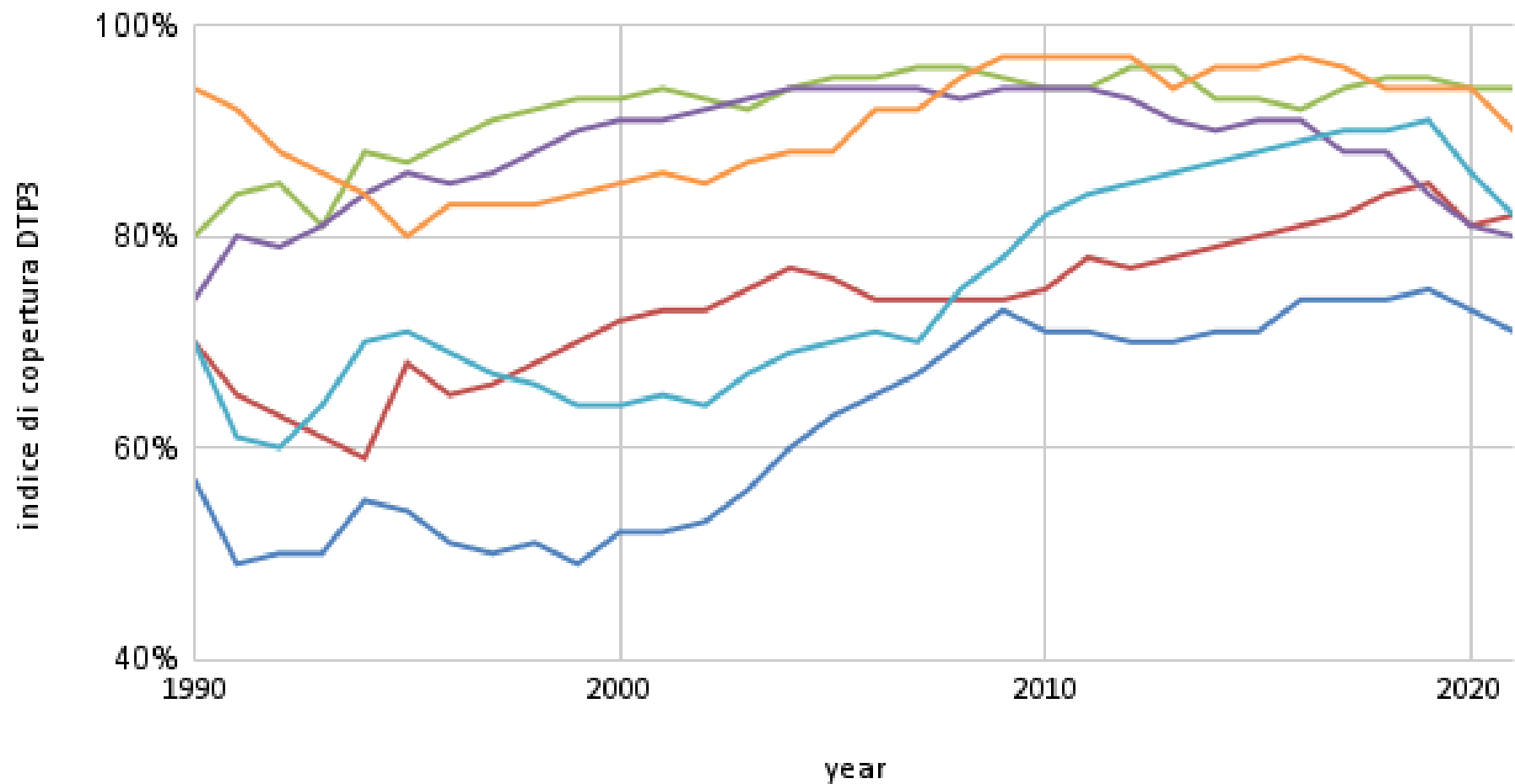
# VACCINI

Oltre alla cura della *difterite*, è fondamentale la prevenzione. I vaccini per la difterite rappresentano uno strumento preventivo molto efficace, particolarmente indicato per i bambini e per gli adulti non vaccinati che viaggiano in zone a rischio.

Lo schema di prevenzione della difterite in Italia è ben definito e prevede:

- un vaccino esavalente, nel primo anno di vita: protegge da pertosse, tetano, poliomielite, epatite virale B, difterite;
- due richiami, in vista dell'ingresso nella scuola primaria (tra i 5 e i 6 anni) e poi tra gli 11 e i 18 anni, generalmente in combinazione con i vaccini per tetano, pertosse e polio;
- negli adulti, un richiamo ogni dieci anni, preferibilmente con il vaccino trivalente per difterite, tetano e pertosse





Legend:

- African Region
- Eastern Mediterranean Region
- European Region
- Region of the Americas
- South-East Asia Region
- Western Pacific Region

# COSA CONTIENE IL VACCINO

- Il vaccino contro la *difterite* contiene la *tossina* inattivata, la *tossoide*, adsorbita su un adiuvante, che può essere o idrossido di alluminio o fosfato di alluminio.
- La potenza del *tossoide* è misurata in unità internazionali (UI) mediante saggio di provocazione o saggio sierologico su cavia. Secondo le raccomandazioni dell'OMS, la potenza del vaccino contro la difterite utilizzato per l'immunizzazione dei bambini fino a 6 anni di età non deve essere inferiore a 30 UI per dose. Nella formulazione impiegata a partire dai 7 anni di età, la riduzione della potenza del tosseide difterico riduce al minimo la reattogenicità nel sito di iniezione, ma è sufficiente a provocare una risposta anticorpale nei bambini grandi e negli adulti

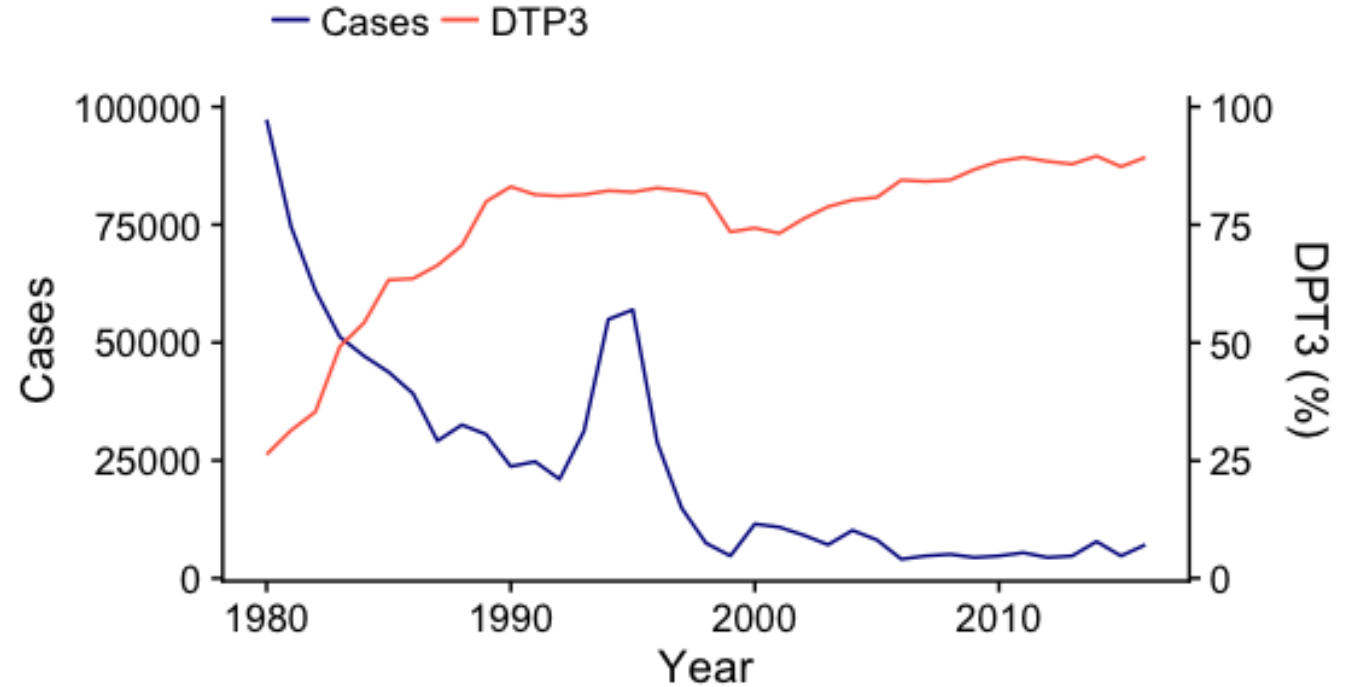


WHO Region	2017	2018	2019	2020	2021
African Region	0,2	3,4	17,4	13	11,1
Eastern Mediterranean Region	0,9	5,2	1,1	0,4	2,7
European Region	0	0,1	0,1	0	0,1
Region of the Americas	0,9	0,9	0,3	0,1	0,1
South-East Asia Region	3,6	5,1	5,1	2	1
Western Pacific Region	0,1	0,1	0,2	0,2	0

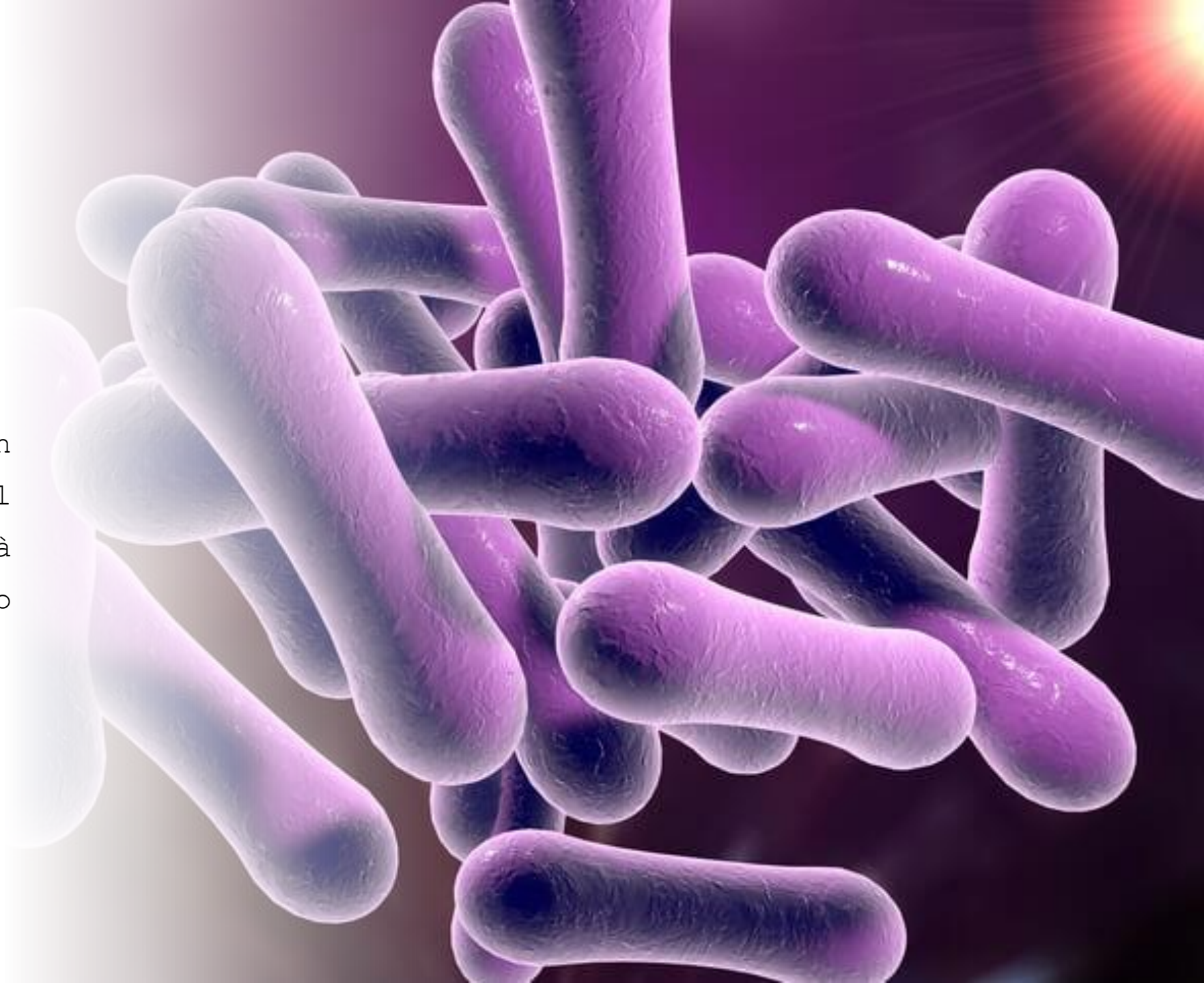
## COPERTURE VACCINALI NEL MONDO:

La vaccinazione contro la *difterite* ha ridotto drasticamente la mortalità e la morbilità della patologia, che tuttavia costituisce ancora un problema significativo per la salute dei bambini nei paesi con una scarsa copertura vaccinale infantile. Nel 2018, il picco di incidenza ha interessato principalmente le regioni OMS del Mediterraneo orientale e dell'Asia, mentre nel 2019 in poi si ha un maggiore impatto della regione africana. Il controllo della malattia su scala mondiale è dovuto principalmente alla vaccinazione con il *tossoide difterico*, in particolare dopo l'introduzione dello schema di immunizzazione con tre dosi di vaccino comprendente la combinazione *antidifterite, antitetanica e antipertosse* (DTP3), che ha raggiunto l'86% di copertura globale nel 2016.

Il grafico seguente confronta l'andamento a livello mondiale del numero di casi segnalati dalla copertura DTP3, negli anni 1980-2015. Il marcato aumento dei casi a metà degli anni novanta è indipendente dall'aumento della copertura vaccinale.



Grazie ai vaccini la *difterite* non è più considerata una grave minaccia per la salute pubblica ed è stata in gran parte dimenticata, con conseguente diminuzione del livello di attenzione, di conoscenza e della capacità diagnostiche in molte istituzioni. Questo è stato anche riportato da un articolo di Science del 2017, che denunciava la diminuzione delle scorte globali di antitossina difterica, causa dell'interruzione e della produzione dovuta alla riduzione della domanda.



# EPIDEMIOLOGIA

—  
**Mortale** nel 5-10% dei casi  
(più letale nei bambini).

Un tempo una delle principali cause di mortalità infantile e di ospedalizzazione in età pediatrica, oggi la sua **incidenza** è stata drasticamente **ridotta** grazie all'estesa **campagna vaccinale** iniziata negli anni 80.

costituisce ancora un problema significativo per la salute nei Paesi con una scarsa copertura vaccinale ;  
nei paesi sviluppati si manifesta solitamente come **piccoli focolai** nella popolazione non immunizzata.



# Ne1 Mondo

in generale l'Incidenza ha subito un **netto calo** a partire dagli anni 80.

l'**OMS** riporta, a livello globale, tassi di incidenza annuali compresi tra 0,7 e 2 casi per milione di abitanti

tra il 2000 e il 2017 (circa 4.300-11.000 casi);

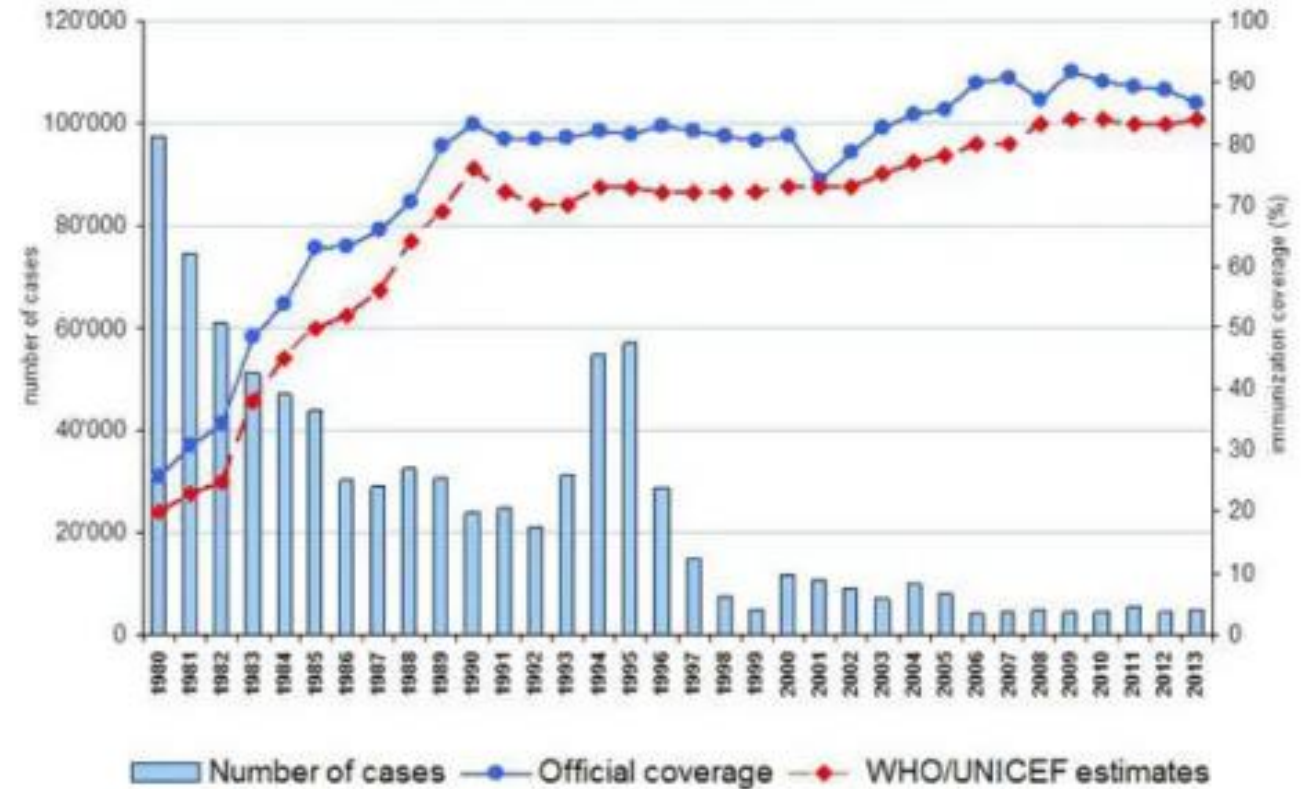
nel 2018-2019 l'incidenza è aumentata

a 3,4 per milione (22.986 casi);

nel biennio 2020-2021

questa è rientrata a livelli di base.

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

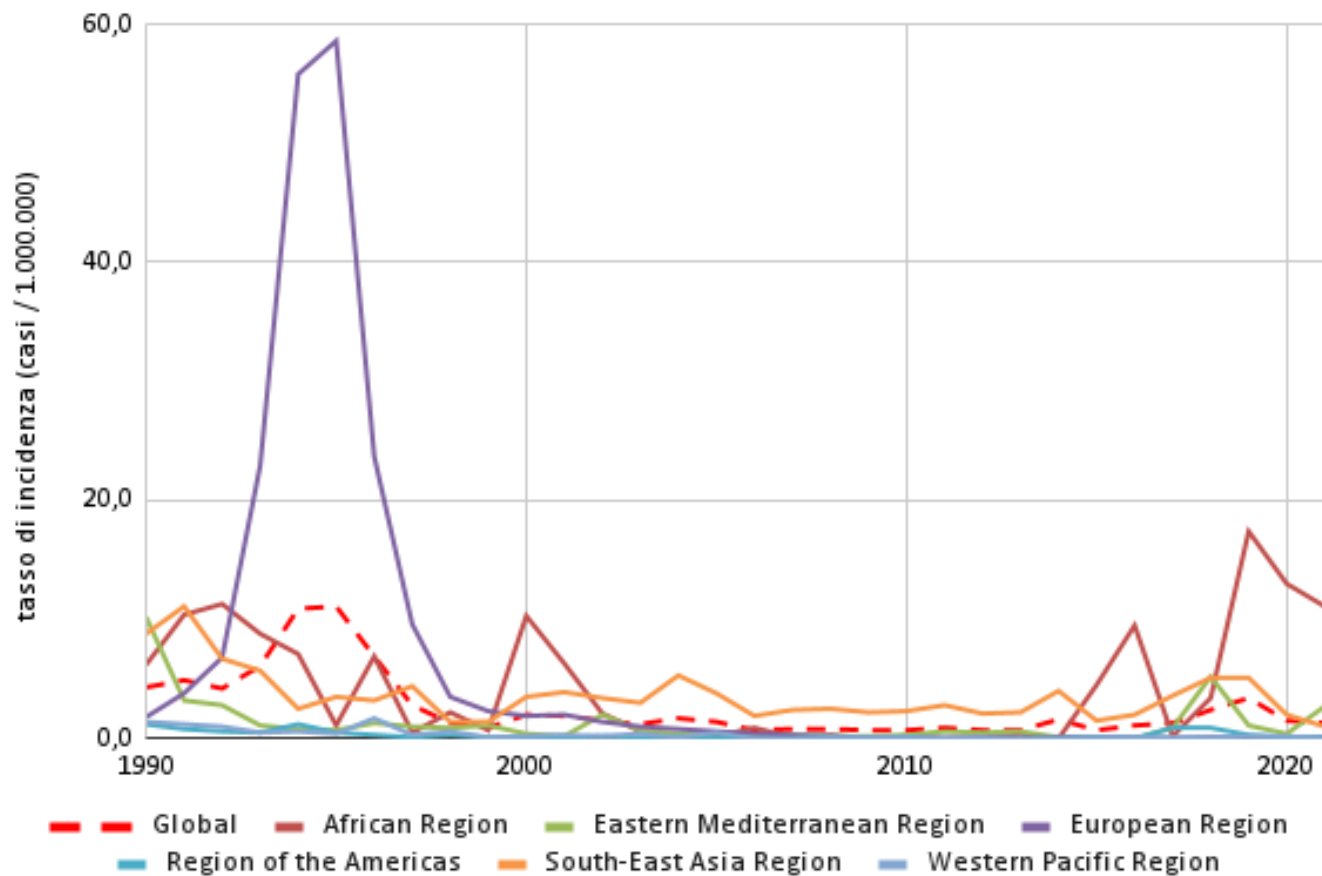


Source: WHO/IVB database, 2014  
194 WHO Member States.  
Data as of July 2014

Date of slide: 15 July 2014



# Nel Mondo



tra il 1993 e il 1995 si era registrato un **Picco Epidemico**, con 157'000 casi e 5000 morti.

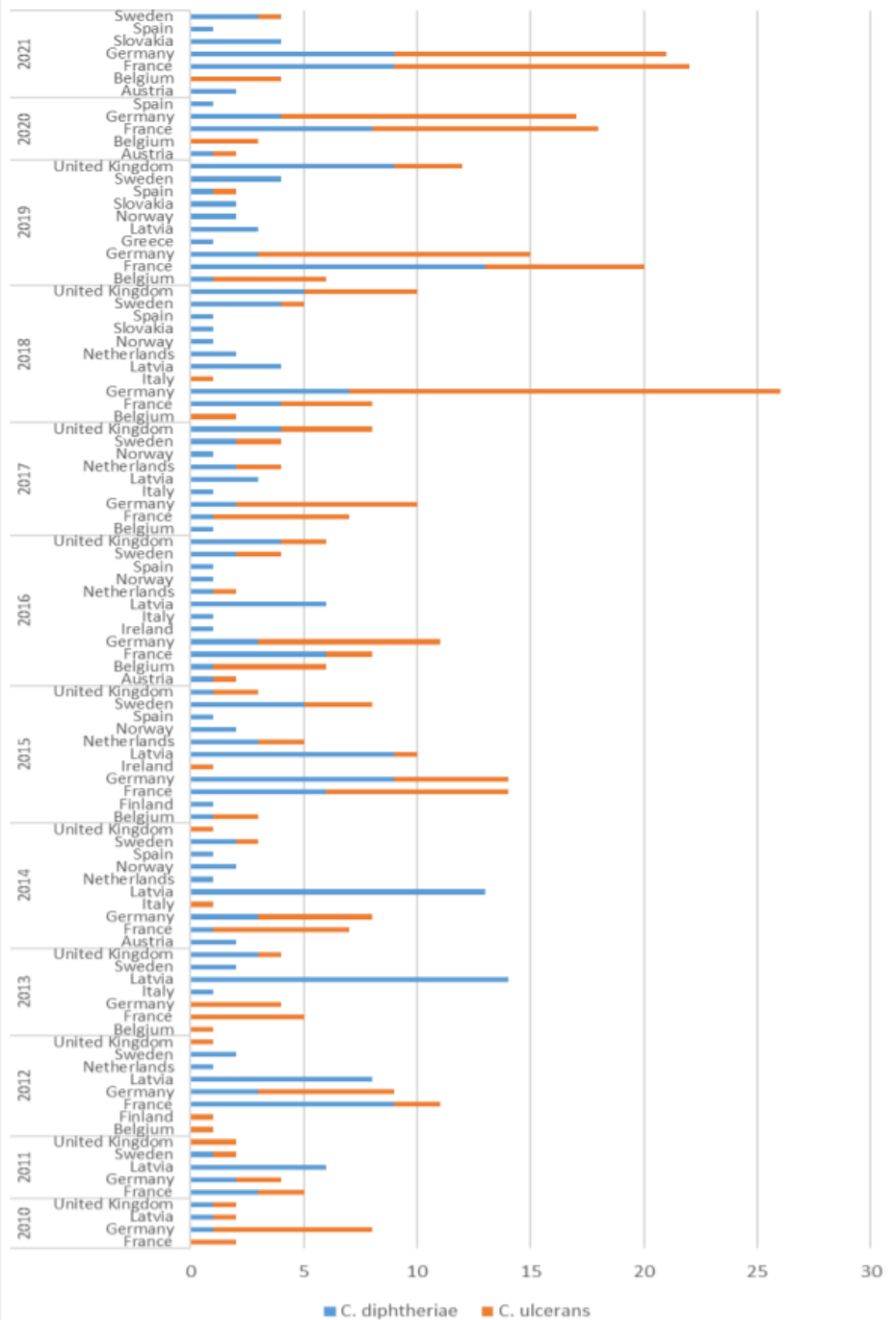
il maggior contributo a questo fenomeno viene dai paesi dell'area orientale della Regione europea dell'OMS, in particolare gli ex-membri dell'**Unione Sovietica**.

# In Europa

dal 2010 al 2021

sono stati registrati in Europa  
più di 500 casi di Difterite  
(principalmente in Germania,  
Francia e Lettonia).

un recente rapporto del 2022 è stato poi  
segnalato  
un numero insolitamente elevato di casi di  
Difterite,  
con 391 casi segnalati in 9 paesi, tra cui  
anche l'Italia;  
la gran parte dei soggetti erano Rifugiati o  
Migranti (81%).



---

Precedentemente, tra il 2016 e il 2020, la media annuale di casi segnalati dall'**ECDC** era di 52 casi l'anno, la gran parte di nazionalità **Afgana** e **Siriana**, paesi dove la copertura vaccinale è ancora molto bassa.

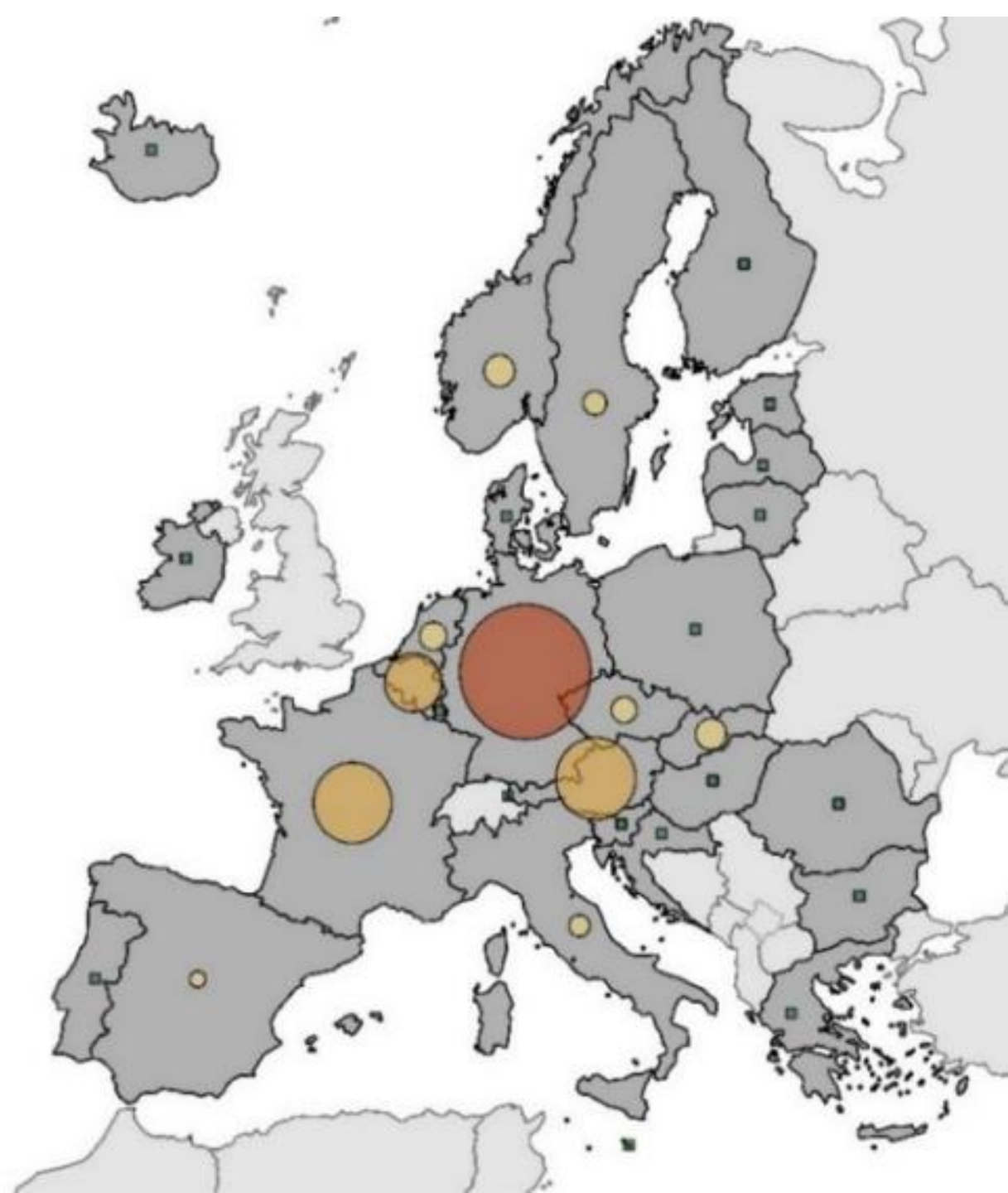
---

Questo aumento rispetto alla media potrebbe essere spiegato da un:

- maggior numero di migranti
- maggior circolazione del patogeno
- incremento del rischio di trasmissione.

---

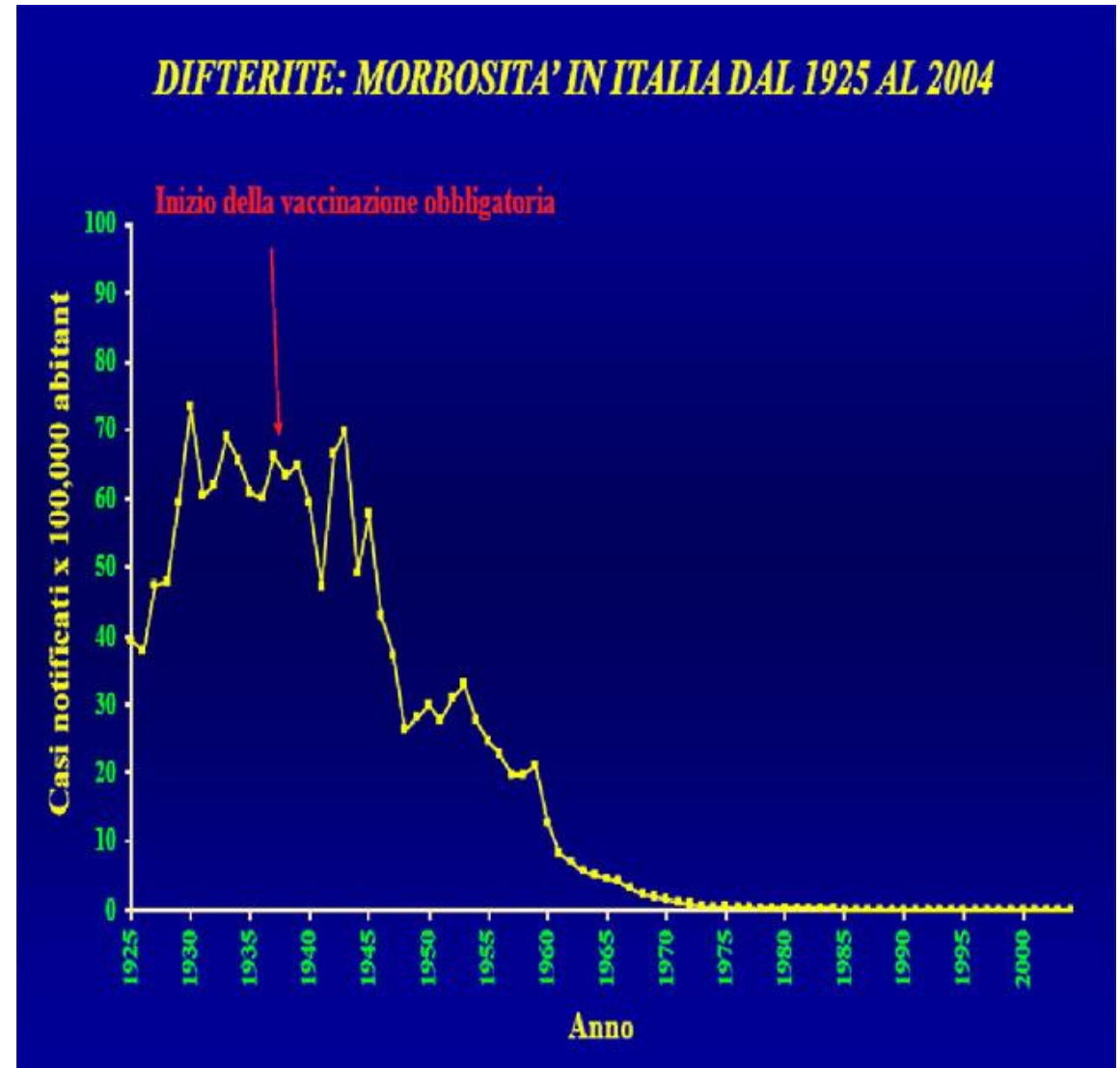
Non sono stati rilevati focolai e il rischio è basso per chi ha completato il **ciclo vaccinale**.



# In Italia

Prima della campagna vaccinale 30.000 casi di malattia all'anno in Italia, l'ultimo caso era stato notificato nel **1996** e l'ultimo decesso nel **1991**.

Tra il 2015 e il 2016 si è assistito a un **aumento delle segnalazioni** di infezione, per un totale di 8 casi, di cui solo 2 riguardavano italiani; **dal 2017 al 2021** non è stato registrato nessun caso di infezione; dal **2022** ne sono stati registrati 4, con ultima segnalazione risalente al **16/05/24**.



# Prospettiva

le recenti epidemie sottolineano la necessità di attuare:

- Efficienti misure di Sanità Pubblica
- Retraining del Personale Medico

L'aumento dei casi segnalati in Europa, soprattutto nella popolazione immigrata, è ritenuto meritevole di attenzione da ll'ECDC e deve essere monitorato.

## Azioni raccomandate dall'ECDC

identificazione e vaccinazione delle persone residenti  
nei centri per migranti con stato vaccinale incompleto

isolamento di tutti i casi confermati fino a dimostrazione dell'eliminazione del microorganismo

tracciamento dei contatti stretti, compresi gli operatori sanitari

profilassi antimicrobica post-esposizione e vaccinazione di contatti stretti non completamente vaccinati/non vaccinati

raccolta di dati sul Paese di origine e sulla rotta migratoria di tutti i casi sospetti

segnalazione tempestiva alle autorità dei casi confermati

## Management

### DAT and antibiotic therapy

The mainstay of treatment is the prompt administration of DAT, which contains antibodies obtained from the serum of horses that have been immunized against DT and, therefore, neutralizes the circulating DT and also reduces disease progression. Some acute cases may require intubation or a tracheotomy<sup>212</sup>. DAT is not effective against DT that has already adhered to body tissues and, therefore, should be administered as soon as possible after the presumptive clinical diagnosis, even before the bacteriological confirmation<sup>213</sup>, preferably via intravenous infusion, especially in severe cases<sup>193</sup>. DAT sometimes can induce anaphylaxis in susceptible individuals, for example, in patients with asthma, allergic rhinitis or urticaria who had received a previous dose of serum of horse origin. Hypersensitivity reaction should be prick tested using diluted DAT to test for the development of a skin reaction, such as erythema and itch, within 15–20 min. Recent use of an antihistamine may interfere with the DAT intradermal test and, therefore, histamine should be tested in these patients similar to the DAT prick test. If the DAT intradermal test does not result in a skin reaction, the patient should receive intravenous DAT at increasing doses at regular intervals, to build immune tolerance to DAT<sup>214</sup>.

Recommended antibiotics for the treatment of diphtheria include oral penicillin V or erythromycin, or parenteral benzylpenicillin or erythromycin if the patient is unable to swallow<sup>193</sup>. For penicillin-sensitive patients, azithromycin is an alternative. As diphtheria is highly contagious, patients should be kept in an isolation ward. A minimum period of 2 weeks of both antibiotic treatment and culture tests is advocated to ensure elimination of the pathogen. Short-term antibiotic treatment with erythromycin was found to be related to recurrence of the infection<sup>215</sup>. Elimination of the pathogen must be confirmed by negative cultures of two consecutive nasopharyngeal and throat swab samples collected at least 24 h apart and 24 h after the completion of antimicrobial therapy. A further 10 days of antibiotic treatment are needed if the bacteria persist, as confirmed by culture methods. Owing to the infection in the throat, patients might experience pain and difficulty in swallowing solid foods; hence, patients should be provided with liquid nutrition and soft foods until they can swallow comfortably. Long bed rest and avoiding physical exertion might be required during recovery, especially in the case of diphtheritic myocarditis.

# PRIMER

## Diphtheria

Sharma, N. C., Efstratiou, A., Mokrousov, I., Mutreja, A., Das, B., & Ramamurthy, T. (2019). *Diphtheria*. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1).

doi:10.1038/s41572-019-0131-y

L'antitossina difterica (**DAT**) deve essere somministrata precocemente senza attendere la conferma colturale in quanto essa neutralizza solo la tossina non ancora legata alle cellule.

La dose di antitossina va da 20 000 a 100 000 unità in via intramuscolare o endovenosa.

Gli antibiotici (**Penicillina V, Eritromicina, Benzilpenicillina, Azitromicina**) sono necessari per l'eradicazione del patogeno ma non sostituiscono l'uso della DAT.

L'eradicazione del microrganismo va documentata con 2 colture di campione prelevato per via nasofaringea a distanza di un giorno. Se il patogeno persiste si allunga la terapia di 10 giorni per ricontrollare poi con le stesse modalità.

Il problema principale della cura è che si basa sulla **produzione di DAT** che al momento avviene solo in pochi paesi tra cui Australia e Polonia ed, essendo la produzione ristretta, il trattamento risulta esoso e spesso elitario.

In the past, peptides that bind to the HB-EGF receptor (thereby preventing DT from binding and being internalized), neutralizing murine monoclonal antibodies against DT A-subunit and human monoclonal antibodies from antibody-secreting plasma cells in the circulation of immunized humans have been established and tested effectively in vitro and in vivo<sup>243-246</sup>; however, these products were not carried forward for further development or past the preclinical stage. A recently discovered human monoclonal IgG1 anti-DT antibody (antibody number S315), which is specific and neutralizes the toxin, showed promise for therapeutic use<sup>243,247</sup>.

Several small-molecule compounds exhibit protection against DT by inhibiting the transport of the toxin at various stages in the endocytic pathway<sup>248</sup>. The compound 4-bromobenzaldehyde *N*-(2,6-dimethylphenyl) semicarbazone (EGA) has been shown to protect human cells from intoxication with DT and other bacterial toxins by inhibiting the pH-dependent translocation of the DT catalytic A-subunit across cell membranes, as it interferes with the uptake into the host cell cytosol<sup>249</sup>. These results suggest that EGA may act as a potential candidate for the treatment and/or prevention of diphtheria. The specific mode of action for how other compounds prevent the transport of DT into the cell requires further investigation.

### Antibiotic resistance

Antimicrobial resistance in toxigenic *C. diphtheriae* has not been a major problem in the treatment of diphtheria, except sporadic reports from a few countries. However, the other species, *C. ulcerans* and *C. pseudotuberculosis*, are reportedly resistant to many drugs, including penicillin<sup>224,250,251</sup>. Multidrug-resistant *C. pseudotuberculosis*

and *C. ulcerans* were reported to cause nosocomial infections<sup>252</sup>. Resistance to daptomycin among non-*C. diphtheriae* isolates and penicillin-resistant and cephalosporin-resistant cutaneous *C. diphtheriae* are increasingly detected in clinical cases<sup>225,253,254</sup>. The genetic characteristics of area-specific *C. diphtheriae* variants are influenced by several factors, including antibiotic pressure, as unique trends in resistance prevail in certain geographical regions, for example, resistance to tetracycline in Indonesia<sup>255</sup>, erythromycin in Vietnam and rifampin in France<sup>136,256</sup>. Studies on the mechanisms of antimicrobial resistance have to be intensified; for example, a study showed that the mycomembrane of *Corynebacterium* spp., which is rich in mycolic acids (long fatty acids), helps to protect the bacteria from the antibiotic pressure<sup>257</sup>, but its potential as a drug target has not yet been evaluated.

Diphtheria is a life-threatening disease that requires early detection, rapid treatment and intensive care interventions in very severe cases. Diphtheria must be recognized as another important vaccine-preventable disease of the modern age. Prevention via immunization programmes along with booster doses must be prioritized. The manufacturing of DTP vaccine and DAT should be expedited, and a global stockpile should be created and readily available to all regions of the world. The antigen content of the vaccines, including the booster vaccines, and molecular characterization of *C. diphtheriae* must be constantly evaluated. Diphtheria is very much still present in both the developed and the developing world, and increased clinical awareness needs to be addressed urgently.

Published online: 05 December 2019

Un grosso problema sempre più importante è l'**antibiotico-resistenza** che si manifesta in casi isolati di infezione. Allo stesso modo a favorire la diffusione di questa malattia entrano in gioco la scarsa **disponibilità di vaccini** nelle parti del mondo in via di sviluppo, le scarse **condizioni igieniche** in cui tali posti riversano.



La qualità della vita dei pazienti affetti da Difterite è molto variabile in base al tipo e al grado di severità. Si osserva infatti che tra le **manifestazioni secondarie** della malattia ve ne sono almeno 2 che compromettono particolarmente lo stile di vita post-malattia del paziente:

- **Miocarditi**
- **Neuropatie**

Queste possono creare **danni permanenti** ai tessuti del cuore (generalmente a valvole e tessuto muscolare) o al sistema nervoso (andandolo a danneggiare anche permanentemente).

### Quality of life

A community-based study has shown that **diphtheria** was one of the infectious diseases identified that **may affect mental and physical health-associated quality of life in adults**<sup>227</sup>. Based on the severity of diphtheria, the duration of hospital stay may vary from 1 to 3 months<sup>228</sup>. **Myocarditis develops in 10–25% of diphtheria patients during the acute phase of illness or after several weeks**<sup>191</sup>. **The long-term effects of myocarditis include hyaline and granular degeneration of muscle fibres (myolysis), and replacement of lost muscle with fibrotic tissue may cause permanent cardiac damage**<sup>114</sup>. Valvular damage may lead to heart failure, and valvular replacement might be required<sup>229</sup>. **Diphtheritic polyneuropathy is established as one of the most severe complications of diphtheria: DT is adsorbed on Schwann cells** (which provide the myelin sheath for the nerve cells), resulting in the inhibition of myelin synthesis, **which in turn can lead to many neurological complications**. Depending on the disease severity, **diphtheritic polyneuropathy may present in 20–100% of respiratory diphtheria cases**<sup>114,230</sup>. Some symptoms of diphtheritic polyneuropathy may have a short-term or long-term effect in both children and adults. Recovery from diphtheritic polyneuropathy may begin 2–4 months after the onset of symptoms<sup>230,231</sup>. **The quality of life during and after infections and the long-term effects of neuropathy have yet to be evaluated in detail**. Patients diagnosed with diphtheria should be followed up for 3–6 months for the possible development of neurological complications<sup>157</sup>.

In addition to effects on individuals' health and quality of life, diphtheria has an economic burden as well (BOX 1). Unfavourable outcomes of diphtheria are mainly related to the lack of knowledge about the disease and late treatment. Practices such as administration of unrecommended antibiotics<sup>35</sup> and improper storage and delivery of the vaccine<sup>232</sup> still exist in many countries.

# Bibliografia:

Tetanus: Annual Epidemiological Report for 2021

[https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tetanus-annual-epidemiological-report-2021#:~:text=In%202021%2C%2050%20tetanus%20cases,\(73%20and%2092%20respectively\).](https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tetanus-annual-epidemiological-report-2021#:~:text=In%202021%2C%2050%20tetanus%20cases,(73%20and%2092%20respectively).)

Istituto superiore di Sanità: il tetano

<https://www.epicentro.iss.it/tetano/>

Clostridium tetani- scheda batterio

<https://www.microbiologiaitalia.it/batteriologia/clostridium-tetani/>

Il tetano: MSDManuals

[https://www.msmanuals.com/it-it/casa/infezioni/infezioni-batteriche-batteri-anaerobi/tetano#Trattamento\\_v39247706\\_it](https://www.msmanuals.com/it-it/casa/infezioni/infezioni-batteriche-batteri-anaerobi/tetano#Trattamento_v39247706_it)

Trattamento tetano- my personal trainer

<https://www.my-personaltrainer.it/salute/tetano.html#:~:text=La%20pulizia%20della%20ferita%20cutanea,scopo%20di%20contrastare%20Clostridium%20tetani.>

Tetanus: Pathophysiology, Treatment, and the Possibility of Using Botulinum Toxin against Tetanus-Induced Rigidity and Spasms

Hassel, B. (2013). doi:10.3390/toxins5010073

Diphtheria

Sharma, N. C., Efstratiou, A., Mokrousov, I., Mutreja, A., Das, B., & Ramamurthy, T. (2019). *Diphtheria. Nature Reviews Disease Primers*, 5(1). doi:10.1038/s41572-019-0131-y

*Corynebacterium* infections

<https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/corynebacterium-diphtheriae>

A volte ritornano! La difterite, patologia riemergente negli anni Venti del Duemila

<https://www.infezioniobiettivozero.info/8-infezioni/167-a-volte-ritornano-la-difterite-patologia-riemergente-negli-anni-venti-del-duemila.html>

Population genomics and antimicrobial resistance in *Corynebacterium diphtheriae*

<https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-020-00805-7>

Istituto superiore di Sanità: la difterite

<https://www.epicentro.iss.it/difterite/#:~:text=Segni%20e%20sintomi&text=Quando%20l'infezione%20riguarda%20l,membrana%20grigiastra%2C%20dai%20margini%20infiammati.>

Sintomi della difterite- my personal trainer

<https://www.my-personaltrainer.it/Sintomi/Difterite>



Grazie per  
l'attenzione!