

Diagnóstico de enfermedades clostridiales de los rumiantes

Francisco A. Uzal, DVM, MSc, PhD, Dipl. ACVP

Profesor de Patología Diagnóstica Veterinaria, California Animal Health and Food Safety Laboratory, San Bernardino Branch, University of California, Davis.
105 W Cental Ave, San Bernardino, CA, USA
E-mail: fauzal@ucdavis.edu

ENFERMEDADES ENTERICAS

Abomasitis clostridial

Esta enfermedad está bien descrita en corderos, en los que se denomina *braxy* o *bradsot*, y está causada por *Clostridium septicum*, pero se dispone de poca información sobre la enfermedad en terneros. En terneros la etiología no está determinada. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, lesiones macroscópicas e histológicas, y pruebas microbiológicas, entre las que se incluyen: cultivo anaeróbico, PCR, frotis de mucosa teñidos con Gram, inmunohistoquímica e inmunofluorescencia.

Enterotoxemia por *Clostridium perfringens* tipo B

Las enterotoxemias causadas por *Clostridium perfringens* tipo B son raras en los rumiantes en general, con la mayoría de los casos descritos en ovinos de Oriente Medio y Australasia (disentería de los corderos). La información disponible en bovinos es sumamente escasa.

El diagnóstico presuntivo se basa en la clínica y hallazgos de necropsia, pero debe confirmarse mediante la demostración de las toxinas alfa, beta y épsilon en contenido intestinal por ELISA. El aislamiento o demostración de *C. perfringens* tipo B en contenido intestinal o heces apoya el diagnóstico, pero no lo confirma, ya que un porcentaje bajo de animales sanos puede albergar este microorganismo en el intestino.

Enterotoxemia por *Clostridium perfringens* tipo C

La enterotoxemia por *Clostridium perfringens* tipo C forma parte del complejo de diarrea neonatal de los rumiantes, aunque, en general los casos son esporádicos y en bovinos corresponden a menos del 1 % de las causas de diarrea neonatal.

El diagnóstico presuntivo se basa en la clínica y hallazgos de necropsia, pero debe confirmarse mediante la demostración de las toxinas alfa y beta en contenido intestinal por ELISA. Debido a la sensibilidad de la toxina beta a la tripsina se recomienda que las muestras a enviar al laboratorio se congelen tan pronto como sean obtenidas y se envíen congeladas al laboratorio. El aisla-

miento o demostración de *C. perfringens* tipo C en contenido intestinal o heces, apoya el diagnóstico, pero no lo confirma, ya que un porcentaje moderado de animales sanos puede albergar este microorganismo en el intestino.

Enterotoxemia por *Clostridium perfringens* tipo D

La enterotoxemia por *Clostridium perfringens* tipo D, es la enterotoxemia clostridial más común en pequeños rumiantes, pero ocurre raramente en bovinos.

El diagnóstico presuntivo se basa en la clínica y hallazgos de necropsia, pero debe confirmarse mediante la demostración de las toxinas alfa y épsilon en contenido intestinal por ELISA y/o por la observación de edema perivascular/intraparietal en el cerebro por histopatología. El aislamiento o demostración de *C. perfringens* tipo D en contenido intestinal o heces, apoya el diagnóstico, pero no lo confirma, ya que un porcentaje moderado de animales sanos puede albergar este microorganismo en el intestino.

ENFERMEDADES HISTOTOXICAS

Carbunco sintomático o mancha

El carbunco sintomático o mancha es una enfermedad infecciosa, no contagiosa, que afecta a bovinos y raramente a otros rumiantes. Es producida por *Clostridium chauvoei*. A pesar de existir vacunas altamente eficientes para controlar esta enfermedad, la misma causa pérdidas cuantiosas en la mayoría de los sistemas de producción bovina del mundo.

Puede establecerse un diagnóstico presuntivo de gangrena gaseosa en función de los signos clínicos y las lesiones. La confirmación se basa en la identificación de los *C. chauvoei* mediante cultivo anaeróbico, anticuerpos fluorescentes, PCR y/o inmunohistoquímica en tejidos.

Gangrena gaseosa o edema maligno

La gangrena gaseosa es una infección necrosante, altamente letal, provocada por una o más especies de bacterias del género *Clostridium* (Tabla 1).

Puede establecerse un diagnóstico presuntivo de

gangrena gaseosa en función de los signos clínicos y las lesiones. La confirmación se basa en la identificación de los clostridios implicados mediante los mismos criterios explicados para mancha más arriba.

Hemoglobinuria bacilar

La hemoglobinuria bacilar está causada por *Clostridium haemolyticum* (también conocido como *Clostridium novyi* tipo D) y afecta principalmente a bovinos en pastoreo extensivo. Se trata de una enfermedad infecciosa, no contagiosa, aguda, generalmente fatal y esporádica, aunque se considera endémica en determinados lugares donde *Fasciola hepatica* es muy prevalente.

Puede realizarse un diagnóstico presuntivo en función de la clínica y hallazgos de necropsia macro y microscópicos, pero ha de confirmarse mediante la demostración de *C. haemolyticum* en el hígado a través de cultivo o PCR. La inmunofluorescencia directa e inmunohistoquímica permiten la identificación de *C. novyi*, pero no identifican el tipo específico. *C. haemolyticum* es un organismo difícil de aislar, por lo que un cultivo negativo no siempre debe descartar un diagnóstico de hemoglobinuria bacilar.

Hepatitis infecciosa necrosante

La hepatitis infecciosa necrosante o enfermedad negra está causada por *Clostridium novyi* tipo B. Esta enfermedad afecta fundamentalmente a ovinos, pero también hay casos descritos en bovinos. El diagnóstico es similar al de la hemoglobinuria bacilar descrito más arriba.

Enfermedad de Tyzzer

La enfermedad de Tyzzer está causada por *Clostridium piliforme* y, aunque afecta a multitud de especies, los equinos, conejos y varias especies de roedores de laboratorio son más susceptibles. En bovinos, es muy poco frecuente, aunque hay algunos casos descritos en la bibliografía. El diagnóstico se confirma generalmente con histopatología y/o PCR.

ENFERMEDADES HISTOTOXICAS

Tétanos

El tétanos es producido por *C. tetani*. Afecta a nume-

rosas especies animales incluidos ovinos y bovinos. El diagnóstico actualmente se basa en los signos clínicos. Ayuda, pero no confirma, el hallazgo de heridas. No existen técnicas de laboratorio de rutina para la confirmación del diagnóstico de tétanos.

Botulismo

El botulismo es producido por *Clostridium botulinum*, del que existen 8 tipos (A-H). Afecta a muchas especies animales, incluyendo rumiantes. El diagnóstico presuntivo se basa en los signos clínicos y se confirma con la detección de las toxinas de *C. botulinum* por seroneutralización en ratones, que continúa siendo el estándar de oro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abhijit AG, Neela HY, Hemant PY, Kanagalaghatta RR, Narasimha VH, Bhushan MY. 2007. Expression, crystallization and preliminary X-ray diffraction studies of recombinant *Clostridium perfringens* beta 2-toxin. 2007. Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun. 63:484-487.
- Bueschel DM, Jost BH, Billington SJ, Trinh HT, Songer JG. 2003. Prevalence of *cpb 2*, encoding beta2 toxin, in *Clostridium perfringens* field isolates: correlation of genotype with phenotype. Vet Microbiol. 94:121-129.
- Dray T. 2004. *Clostridium perfringens* type A and beta2 toxin associated with enterotoxemia in a 5-week-old goat. Can Vet J. 45:251-253.
- Fairley R. A. 2005. Lesions in the brains of three cattle resembling the lesions of enterotoxaemia in lambs. New Zealand V J. 53:356-358.
- Fernandez Miyakawa ME, Fisher DJ, Poon R, Sayeed S, Adams V, Rood JI, McClane BA, Uzal FA. 2007. Both epsilon-toxin and beta-toxin are important for the lethal properties of *Clostridium perfringens* type B isolates in the mouse intravenous injection model. Infect Immun. 75:1443-1452.
- Filho EJ, Carvalho AU, Assis RA, Lobato FF, Rachid MA, Carvalho AA, Ferreira PM, Nascimento RA, Fernandes AA, Vidal JE, Uzal F A. 2009. Clinicopathologic features of experimental *Clostridium perfringens* type D enterotoxemia in cattle. Vet Pathol. 46:1213-1220.
- Finnie JW, Navarro MA, Uzal FA. 2020. Pathogenesis and diagnostic features of brain and ophthalmic damage produced by *Clostridium perfringens* type D epsilon toxin. J Vet Diagn Invest. 32:282-286.
- Finnie J, Uzal FA. 2022. Pathology and pathogenesis of brain lesions produced by *Clostridium perfringens* type D epsilon toxin. Int J Mol Sci. 23:9050.
- Fisher DJ, Fernandez Miyakawa ME, Sayeed S, Poon R, Adams V, Rood JI, Uzal FA, McClane BA. 2006. Dis-

Tabla 1. Clostridios y toxinas responsables de la gangrena gaseosa.

Especie de <i>Clostridium</i>	Principal factor de virulencia
<i>Clostridium septicum</i>	Toxina alfa (ATX)
<i>Clostridium perfringens</i> tipo A	Toxina alfa (CPA)
<i>Clostridium chauvoei</i>	Toxina A (CctA),
<i>Paenoclostridium sordellii</i>	Toxinas letales (TcsL) y hemorrágica (TcsH)
<i>Clostridium novyi</i> tipo A	Toxina alfa (TcnA)

secting the lethality contributions of *Clostridium perfringens* type C toxins in the mouse intravenous injection model. *Infect Immun.* 74:5200–5210.

Freedman JC, Li J, Uzal FA, McClane BA. 2014. Proteolytic processing and activation of *Clostridium perfringens* epsilon toxin by caprine small intestinal contents. *mBio.* 5:e01994-14.

Freedman JC, McClane BA, Uzal FA. 2016. New insights into *Clostridium perfringens* epsilon toxin activation and action on the brain during enterotoxemia. *Anaerobe.* 41:27-31.

García JP, Adams V, Beingesser J, Hughes ML, Poon R, Lyras D, Hill A, McClane BA, Rood JI, Uzal FA. 2013. Epsilon toxin is essential for the virulence of *Clostridium perfringens* type D infection in sheep, goats, and mice. *Infect Immun.* 81:2405-2414.

García JP, Anderson M, Blanchard P, Mete A, Uzal FA. 2013. The pathology of enterotoxemia by *Clostridium perfringens* type C in calves. *J Vet Diagn Invest.* 25:438-442.

García JP, Beingesser J, Fisher DJ, Sayeed S, McClane BA, Posthaus H, Uzal FA. 2012. The effect of *Clostridium perfringens* type C strain CN3685 and its isogenic beta toxin null mutant in goats. *Vet Microbiol.* 157:412-419.

García JP, Giannitti F, Finnie JW, Manavis J, Beingesser J, Adams V, Rood JI, Uzal FA. 2014. Comparative neuropathology of ovine enterotoxemia produced by *Clostridium perfringens* type D wild-type strain CN1020 and its genetically modified derivatives. *Vet Pathol.* 52:465-475.

Giannitti F, García JP, Rood JI, Adams V, Armendano JI, Beingesser J, Uzal FA. 2021. Cardiopulmonary lesions in sheep produced by experimental acute *Clostridium perfringens* type D enterotoxemia. *Vet Pathol.* 58:103-113.

Giannitti F, Rioseco MM, García JP, Beingesser J, Woods LW, Puschner B, Uzal FA. 2013. Diagnostic exercise: Hemolysis and sudden death in lambs. *Vet Pathol.* 51:624-27.

Goossens E, Valgaeren BR, Pardon B, Haesebrouck F, Ducatelle R, Deprez PR, Van Immerseel F. 2017. Rethinking the role of alpha toxin in *Clostridium perfringens*-associated enteric diseases: a review on bovine necro-haemorrhagic enteritis. *Vet Res.* 48:9.

Hayati M, Tahamtan Y. 2021. Toxin typing of *Clostridium perfringens* Associated with Enterotoxaemia in Sheep in Fars Province. *Arch Razi Inst.* 76:691-697.

Jones AL, Dagleish MP, Caldwell GL. 2015. *Clostridium perfringens* type-D enterotoxaemia in cattle: the diagnostic significance of intestinal epsilon toxin. *Vet Rec.* 177:390.

Layana JA, Fernandez Miyakawa ME, Uzal FA. 2006. Suitability of different fluids for detection of *Clostridium perfringens* type D epsilon toxin in sheep with experimental enterotoxemia. *Anaerobe.* 12:204-206.

Linden JR, Flores C, Schmidt EF, Uzal FA, Michel AO, Valenzuela M, Dobrow S, Vartanian T. 2019. *Clostridium perfringens* epsilon toxin induces blood brain barrier permeability via caveolae-dependent transcytosis and requires expression of MAL. *PLoS Pathog.* 15:e1008014.

Manavis J, Blumbergs P, Jerrett I, Hanshaw D, Uzal F, Finnie J. 2022. Heterogeneous immunoreactivity of axonal spheroids in focal symmetrical encephalomalacia produced by *Clostridium perfringens* type D epsilon toxin in sheep. *Vet Pathol.* 59:328-332.

Mander KA, Uzal FA, Williams R, Finnie JW. 2020. *Clostridium perfringens* type D epsilon toxin produces a rapid and dose-dependent cytotoxic effect on cerebral microvascular endothelial cells in vitro. *J Vet Diagn Invest.* 32:277-281.

Mete A, García J, Ortega J, Lane M, Scholes S, Uzal FA. 2013. Brain lesions associated with *Clostridium perfringens* type D epsilon toxin in a Holstein heifer calf. *Vet Pathol.* 50: 765-768.

Munday JS, Bentall H, Aberdein D, Navarro M, Uzal FA, Brown S. 2020. Death of a neonatal lamb due to *Clostridium perfringens* type B in New Zealand. *N Z Vet J.* 68: 242-246.

Navarro MA, McClane BA, Uzal FA. 2018. Mechanisms of action and cell death associated with *Clostridium perfringens* toxins. *Toxins.* 10: pii: E212.

Ortega J, Verdes JM, Morrell EL, Finnie JW, Manavis J, Uzal FA. 2019. Intramural vascular edema in the brain of goats with *Clostridium perfringens* type D enterotoxemia. *Vet Pathol.* 56:452-459.

Otter A, Uzal FA. 2020. Clostridial diseases in farm animals: 1. Enterotoxaemias and other alimentary tract infections. *In Practice.* 42:219-232.

Otter A, Uzal FA. 2020. Clostridial diseases in farm animals: 2. Histotoxic and neurotoxic diseases. *In Practice.* 42:279-288.

Robertson SL, Li J, Uzal FA, McClane BA. 2011. Evidence for a prepore stage in the action of *Clostridium perfringens* epsilon toxin. *PLoS one.* 6:e22053.

Rood JI, Adams V, Lacey J, Lyras D, McClane BA, Melville SB, Moore RJ, Popoff MR, Sarker MR, Songer JG, Uzal FA, Van Immerseel F. 2018. Expansion of the *Clostridium perfringens* toxin-based typing scheme. *Anaerobe.* 53:5-10.

Saadh MJ, Sa'adeh IJ, Dababneh MF, Almaaytah AM,

Bayan MF. 2020. Production, immunogenicity, stability, and safety of a vaccine against *Clostridium perfringens* beta toxins. *Vet Word*. 13:1517-1523

Savic B, Prodanovic R, Ivetic V, Radanovic O, Bojkovski J. 2012. Enteritis associated with *Clostridium perfringens* type A in 9-month-old calves. *Can Vet J*. 53:174-176.

Sayed S, Uzal FA, Fisher DJ, Saputo J, Vidal JE, Chen Y, Gupta P, Rood JI, McClane BA. 2008. Beta toxin is essential for the intestinal virulence of *Clostridium perfringens* type C disease isolate CN3685 in a rabbit ileal loop model. *Mol Microbiol*. 67:15-30.

Songer JG, Miskimmins DW. 2004. *Clostridium perfringens* type E enteritis in calves: two cases and a brief description of the literature. *Anaerobe*. 10:239-242.

Uzal FA. 2004. Diagnosis of *Clostridium perfringens* intestinal infections in sheep and goats. *Anaerobe*. 10:135-143.

Uzal FA, Freedman JC, Shrestha A, Theoret JR, Garcia J, Awad MM, Adams V, Moore RJ, Rood JI, McClane BA. 2014. Towards an understanding of the role of *Clostridium perfringens* toxins in human and animal disease. *Future Microbiol*. 9:361-377.

Uzal FA, Giannitti F, Asin J. 2022. Yellow lamb disease (*Clostridium perfringens* type A enterotoxemia of sheep): A review. *Animals*. 12:1590.

Uzal FA, Hostetter J, Plattner B. 2016. The alimentary system. In: Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of domestic animals, ed. Grant Maxie, vol. 2, 4th ed. pp. 1-278. Elsevier, Ames, IO.

Uzal FA, Kelly WR, Morris WE, Bermudez J, Baison M. 2004. The pathology of peracute experimental *Clostridium perfringens* type D enterotoxemia in sheep. *J Vet*

Diagn Invest. 16:403-411.

Uzal FA, Kelly WR, Morris WE, Assis RA. 2002. Effects of intravenous injection of *Clostridium perfringens* type D epsilon toxin in calves. *J Comp Pathol*. 126:71-75.

Uzal FA, McClane BA. 2011. Recent progress in understanding the pathogenesis of *Clostridium perfringens* type C infections. *Vet Microbiol*. 153:37-43.

Uzal FA, McClane BA, Cheung JK, Theoret J, Garcia JP, Moore RJ, Rood JI. 2015. Animal models to study the pathogenesis of human and animal *Clostridium perfringens* infections. *Vet Microbiol*. 179:23-33.

Uzal FA, Navarro MA, Li J, Freedman JC, Shrestha A, McClane BA. 2018. Comparative pathogenesis of enteric clostridial infections in humans and animals. *Anaerobe*. 53:11-20.

Uzal FA, Songer JG. 2008. Diagnosis of *Clostridium perfringens* intestinal infections in sheep and goats. *J Vet Diagn Invest*. 20:253-265.

Uzal FA, Songer JG, Prescott JF, Popoff MR. Clostridial diseases of animals. 2016. Wiley Blackwell, Ames, IO.

Uzal FA, Ortega I J, Corpa Arenas JM. Enterotoxemia ovina y caprina. Cuadernos de Campo 2006. Merial, España.

Uzal FA, Ortega J, Corpa Arenas JM, Asin Rios J. Enfermedades clostridiales. Guías Prácticas en Producción Bovina. 2022. Servet, España.