

Fatální intravaskulární hemolýza způsobená *Clostridium perfringens* – kazuistika a literární přehled

Harazim M.^{1,2}

¹Interní gastroenterologická klinika Fakultní nemocnice Brno

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Kazuistika dokumentuje případ fulminantní bakteremie způsobené *Clostridium perfringens* u 76letého dosud zdravého muže, která vedla během několika hodin k masivní intravaskulární hemolýze, refrakternímu septickému šoku a úmrtí. Typický CT nález plynu v játrech a laboratorní známky masivní hemolýzy vedly k podezření na toxin-produkující infekci, což bylo post mortem potvrzeno kulturačně i PCR průkazem alfa-toxinu. Kazuistika popisuje extrémně rychlý průběh onemocnění a upozorňuje na nutnost urgentní úvahy o této diagnóze u septických stavů s hemolýzou. V diskuzi analyzujeme patofyziologii, diagnostické možnosti a předkládáme literární přehled dosud publikovaných případů tohoto onemocnění.

Klíčová slova: *Clostridium perfringens*, masivní intravaskulární hemolýza, alfa-toxin, septický šok, anaerobní infekce.

Fatal intravascular haemolysis caused by *Clostridium perfringens* – case report and literature review

This case report documents a case of fulminant bacteraemia caused by *Clostridium perfringens* in a 76-year-old healthy man, which led to massive intravascular haemolysis, refractory septic shock and death within a few hours. Typical CT findings of gas in the liver and laboratory evidence of massive hemolysis led to suspicion of toxin-producing infection, which was confirmed post mortem by culture and PCR detection of alpha-toxin. The case report describes the extremely rapid course of the disease and highlights the need for urgent consideration of this diagnosis in septic states with hemolysis. We discuss the pathophysiology and diagnostic possibilities and present a literature review of previously published cases of this disease.

Key words: *Clostridium perfringens*, massive intravascular hemolysis, alpha-toxin, septic shock, anaerobic infection.

Úvod

Bakteremie s intravaskulární hemolýzou je vzácnou, ale často fatální komplikací infekce *Clostridium perfringens* (dále *C. perfringens*). Tato bakterie produkuje celou řadu toxinů, které mohou způsobit závažnou deterioraci klinického stavu lidí i zvířat. V tomto sdělení prezentujeme případ fatální hemolýzy způsobené bakterií *C. perfringens*, u které byl pomocí PCR (polymerase chain reaction) potvrzen toxintyp A. Zároveň předkládáme přehled literatury s cílem analyzovat obdobné případy a faktory ovlivňující míru úmrtnosti.

Kazuistika

76letý, dosud zdravý muž, bez chronické medikace, byl přivezen zdravotnickou záchrannou službou (ZZS) na urgentní příjem (UP) s 8 hodin trvajícími bolestmi na hrudi propagujícími do beder. Doprovodnými

příznaky byla schvácenost, zimnice, cyanóza a nově vzniklá zmatenost. Při prvotní evaluaci lékařem UP byl pacient normotenzní, tachykardický (98/min), tachypnoický, febrilní (38,7 °C), s projevy respiračního selhání a s potřebou oxygenoterapie 5 l/min polomaskou. Přetrvávaly bolesti v bederní oblasti. Po zavedení močového katétru byla derivována makroskopicky hematurická moč.

Vzhledem ke klinickým potížím a zvýšené hodnotě D-dimerů bylo pomýšleno na plicní embolizaci. AngioCT však vyloučilo plicní embolii i disekci aorty. Na CT břicha radiolog popsal patologický okrsek v játrech (rozměry 5 × 4 cm) s obsahem plynu (Obr. 1). Laboratorní analýza byla komplikována výraznou hemolýzou, která znemožnila stanovení biochemických markerů. Bedside radiometrie stanovila počáteční hladinu hemoglobinu 127 g/l, která během pobytu na UP klesla na 78 g/l. Během 3 hodin pobytu na UP se významně zvýšila hyperlaktatemie ze

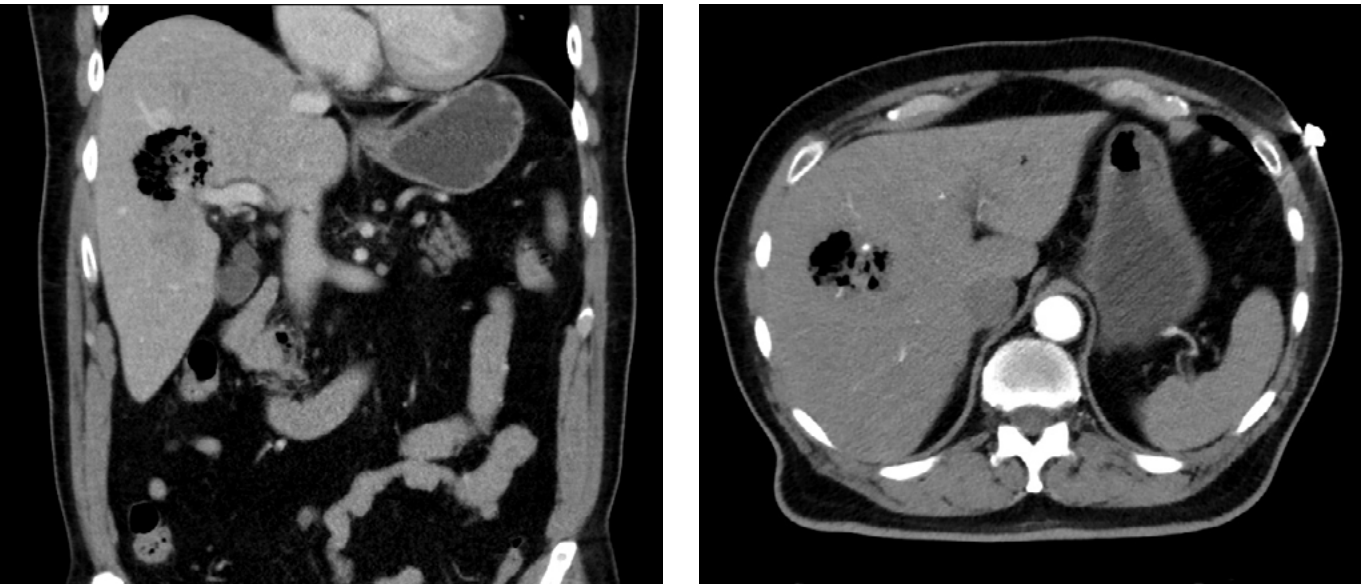
KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martin Harazim, Ph.D., 4769@fnbrno.cz

Článek přijat redakcí: 17. 10. 2024; Článek přijat k tisku: 9. 5. 2025

Cit. zkr.: Anest intenziv Med. 2025;36(2):97-101

Obr. 1. CT zobrazení abscesu jater vyvolaným C. perfringens



vstupních 8 mmol/l na 19 mmol/l, klinicky se prohloubilo hypoxemické respirační selhání, což vedlo k zahájení umělé plicní ventilace. Provedený Coombsův test k vyloučení přítomnosti antierytrocytárních protilátek byl negativní a mikroskopie neprokázala přítomnost schistocytů. K další péči byl nemocný směřován na intenzivní lůžko interní kliniky.

Zde na základě přítomnosti několika specifických faktorů ihned vzneseno podezření na bakteremii C. perfringens způsobující toxinem indukovanou hemolytickou anémií. Těmito faktory jsou prudký pokles hemoglobinu spojený s masivní hyperlaktatemií, refrakterní septický šok a CT nález léze v játrech s obsahem plynu, které silně nasvědčovaly anaerobní infekci. Negativní Coombsův test a absence schistocytů vyloučily jiné hemolytické příčiny, což dále podpořilo pravděpodobnost přítomnosti C. perfringens jako etiologického původce klinických potíží. Na základě této suspekce bylo neprodleně zahájeno podávání transfuzních přípravků, provedena eskalace iniciální antibiotické léčby: k cefotaximu 2 g à 6 h prodlouženou infuzí a metronidazolu 500 mg à 8 hodin byl přidán klindamycin, jehož cílem byla suprese klostridiových toxinů.

Navzdory intenzivní terapii v rámci krátké doby dochází k opakované zástavě oběhu. Kardiopulmonální resuscitací při třetí asystolické

zástavě oběhu nedosaženo obnovy srdeční akce a nemocný umírá po 2 hodinách od přijetí na lůžko (13 hodin od začátku klinických potíží). Mikroskopické vyšetření vzorku krve krátce po přijetí do intenzivní péče odhalilo naprostou absenci strukturálně fyziologických erytrocytů.

Teprve post mortem je kultivačně prokázáno C. perfringens v anaerobních hemokulturách a v pitevním stěru z ložiska jater. Zároveň byla potvrzena přítomnost E. Coli ve 2 odebraných aerobních hemokulturách. U C. perfringens byl pomocí PCR detekován pozitivní alfa toxin, zbylé toxiny nebylo možné stanovit (vzorek byl hodnocen ve veterinární laboratoři). Kultivace moči bakterie nezachytila.

Diskuze

Tato kazuistika popisuje fulminantní sepsi C. perfringens s intravaskulární hemolýzou, rychlou progresí laktátové acidózy a refrakterním septickým šokem. Navzdory intenzivní terapii pacient zemřel časně po přijetí na JIP, post mortem byla potvrzena bakteremie C. perfringens s produkcí alfa-toxinu a E. coli v hemokulturách.

C. perfringens se vyskytuje v rozsáhlém mikrobiálním ekosystému lidského střeva velmi často jako komenzál. Zajímavé je, že C. perfringens

Tab. 1. Systém klasifikace toxinotypů Clostridium perfringens na základě produkce šesti hlavních toxinů

Type	Produkovaný Toxin						Choroby lidí	Choroby zvířat
	CPA	CPB	ETX	ITX	CPE	NetB		
A	+	-	-	-	-	-	Gastrointestinální onemocnění (otrava jídlem, sporadické průjmy), některé případy syndromu náhlého úmrtí kojenců	Nekrotická enteritida drůbeže
B	+	+	+	-	-	-		Dyzenterie u jehňat Hemoragická enteritida u novorozených telat a hříbat Enterotoxemie u ovcí
C	+	+	-	-	+/-	-	Nekrotizující enteritida (Pigbel, Darmbrand)	Nekrotická enteritida u selat, jehňat, telat a hříbat Enterotoxemie u ovcí
D	+	-	+		+/-	-		Enterotoxemie u jehňat, ovcí, telat a koz
E	+	-	-	+	+/-	-		Enterotoxemie u telat
F	+	-	-	-	+	-		
G	+	-	-	-	-	+		

CPA – Clostridium perfringens toxin alfa; CPB – Clostridium perfringens toxin Beta; ETX – toxin Epsilon; ITX – toxin Iota; CPE – Clostridium perfringens enterotoxin; NetB – Necrotic enteritis B-like toxin

je také součástí normální vaginální flóry až 10 % zdravých žen [1]. *C. perfringens* se dle produkce toxinů dělí do sedmi typů označených A, B, C, D, E, F a G (viz Tab. 1). Všechny typy produkuje alfa-toxin [2]. Kromě těchto toxinů vylučuje *C. perfringens* dalších více než 20 patogenních látek. Přibližně u 7–15 % pacientů s *C. perfringens* bakteremií se vyskytuje masivní intravaskulární hemolýza navozená účinkem toxinů. Faktory odpovědné za hemolýzu nejsou dosud plně objasněny. Dlouhodobě se předpokládalo, že dominantním vyvolávajícím faktorem je alfa-toxin (*C. perfringens* toxin alfa – CPA), který hydrolyzuje sfingomyelin a lecitin, může lyzovat membrány erytrocytů, krevních destiček a endoteliálních buněk. Schopnost navodit významnou hemolýzu má však také toxin epsilon (*C. perfringens* enterotoxin – CPE). Nejnovější poznatky naznačují, že s mírou hemolýzy nejvíce koreluje aktivita hemolytického faktoru perfringolysinu O (PFO) [3, 4]. Takto těžká, patogenem navozená systémová destrukce červených krvinek je kromě malárie a babesiózy vzácná [1]. Vzhledem k tomu, že *C. perfringens* se nachází obvykle v prostředí, kde jen zřídka interaguje s erytrocyty, je nepravděpodobné, že *C. perfringens* aktivně využívá železo v erytrocytech uvolněných hemolýzou.

Medián věku pacientů s bakteremií *C. perfringens* je literárně kolem 66 let, častější výskyt byl pozorován u mužů. Vyšší incidence je popisována u nemocných s diabetem, maligními novotvarami, onemocněním žlučových cest, selháním ledvin, cirhózou a/nebo u pacientů léčených imunosupresivními preparáty [5].

Bakteremie je obvykle spojena s nitrobrášími infekcemi, infekcemi abscesy jater a žlučových cest, méně často s infekcemi dolních cest dýchacích. U 20–30 % případů nebyl fokus infekce objasněn. Nepřítomnost průjmu u některých nemocných (obdobně v případě našeho pacienta) bývá literárně vysvětlována zácpou, často danou vedlejším účinkem chronicky užívaných léků. Má se za to, že tato absence průjmu prodlužuje kontakt mezi CPE a střevem, což vede k vyšší absorpci CPE do oběhu a výraznějšímu postižení mimostřevních orgánů.

Laboratorně dochází k diskrepanci mezi hodnotou erytrocytů a hladinou hemoglobinu. Analyzátor je totiž schopen stanovit hladinu hemoglobinu i při probíhající hemolýze, obvykle však nedokáže zhodnotit počet erytrocytů [6]. Často reportovanou skutečností je také výskyt metabolické acidózy, a to i v době před detekcí intravaskulární hemolýzy či rozvojem hypoxemie. Závažná hemolýza však obvykle znesnadňuje použití laboratorních metod a bližší diagnostiku, obdobně jako v naší kazuistice. Výrazné uvolnění intracelulárních komponent (např. hemoglobinu, draslíku, laktátu) do plazmy interferuje s biochemickými testy a zkresluje výsledky. Uvolněný hemoglobin totiž absorbuje světlo v oblasti, kde probíhají klíčová spektrofotometrická měření (např. hladiny bilirubinu, enzymů nebo elektrolytů), což způsobuje falešně pozitivní nebo negativní výsledky. Rovněž klostridiové toxiny mohou degradovat plazmatické komponenty i po odběru vzorku, což k dalšímu zkreslení měřených hodnot.

Tab. 2. Případy hemolýzy způsobené *C. perfringens* publikované od roku 1990

Č.	autor	rok	věk	pohlaví	komorbidity	Origo	Odstranění fokusu	přežití	Čas přijetí – smrt (h)
1	Batge	1992	61	M	Ca pankreatu	Absces jater	Ano	Ano	–
2	Ifthikaruddin	1992	54	F	AML	–	Ne	Ne	11
3	Hubl	1993	84	F	–	Intestinální	Ne	Ne	3
4	Rogstad	1993	61	M	–	Absces jater	Ne	Ne	3
5	Clarke	1994	53	F	–	Intestinální	Ano	Ano	–
6	Meyerhoff	1995	66	F	–	–	Ne	Ne	9
7	Gutierrez	1995	74	M	–	Absces jater	Ne	Ne	6
8	Jones	1996	66	F	OLT	Absces jater	Ne	Ne	10
9	Pun	1996	74	M	–	Biliární	Ne	Ne	22
10	Singh	1996	73	F	CLL	–	Ne	Ne	0
11	Singer	1997	55	F	Hodgkin lymfom	–	Ne	Ne	4
12	Alvarez	1999	77	F	–	Břišní	Ne	Ne	4
13	Thomas	1999	73	M	DM	Biliární	Ano	Ano	–
14	Barrett	2002	NR	F	–	Gynekologické	Ano	Ne	6
15	Halpin	2002	29	F	–	Gynekologické	Ano	Ano	–
16	Jimenez	2002	79	M	Ca pankreatu	–	Ne	Ne	96
17	Hamoda	2002	39	F	–	Gynekologické	Ano	Ano	–
18	Kreidl	2002	80	M	Dialysis	Absces jater	Ne	Ne	11
19	Vaiopoulos	2004	74	M	AML	Biliární	Ne	Ne	20
20	Au	2005	65	M	Dialysis	Absces jater	Ne	Ne	72
21	Pirrotta	2005	50	M	ALL	–	Ne	Ne	4
22	Rodriguez	2005	57	M	Ca žaludku	Biliární	Ne	Ne	9,4
23	Kwon	2006	71	F	Pancytopenie	–	Ne	Ne	2
24	Ohtani	2006	78	M	DM	Absces jater	Ne	Ne	3
25	McArthur	2006	49	M	Ca pankreatu	Břišní	Ne	Ne	1,5
26	Loran	2006	69	F	–	Absces jater	Ne	Ne	6
27	Leeda	2006	59	M	Ca pankreatu	Abdominální	Ne	Ne	40
28	Eigenberger	2006	60	M	OLT	Absces jater	Ne	Ne	8
29	Daly	2006	80	M	DM	Absces jater	Ne	Ne	3

Tab. 2. Případy hemolýzy způsobené *C. perfringens* publikované od roku 1990 – pokračování

Č.	autor	rok	věk	pohlaví	komorbidity	Origo	Odstranění fokusu	přežití	Čas přijetí – smrt (h)
30	Poulou	2007	74	M	DM	–	Ne	Ne	3
31	Poon	2007	64	F	–	Biliární	Ne	Ne	9
32	Kapoor	2007	58	M	AML	–	Ne	Ne	16
33	Egyed	2008	39	F	AIHA	–	Ne	Ano	–
34	Nadisauskiene	2008	31	F	Neutropenie	Gynekologické	Ne	Ne	60
35	Hess	2008	81	M	DM	Intestinální	Ne	Ne	8
36	MeriNe	2009	83	F	–	Absces jater	Ne	Ne	72
37	Boyd	2009	46	M	–	Biliární	Ano	Ne	–
38	Uppal	2009	61	M	Hep C, cirhóza	–	Ne	Ne	8
39	Bunderen	2010	74	M	–	Biliární	Ano	Ano	–
40	Bryant	2010	60	F	–	Gynekologické	Ano	Ano	–
41	Stroumsa	2011	41	F		Gynekologické	Ano	Ano	–
42	Qandeel	2012	59	M	DM	Absces jater	Ano	Ano	–
43	Watt	2012	52	M	OLT	Intestinální	Ne	Ano	–
44	Law	2012	50	F	Ca rekta	Absces jater	Ano	Ano	–
45	Okon	2013	71	M		Meningitida	Ne	Ne	3
46	Cécilia	2013	64	M	DM	–	Ne	Ne	10
47	Kitterer	2014	71	M	OLT	Absces jater	Ne	Ne	13
48	Kurasawa	2014	65	M	DM	Absces jater	Ne	Ne	6
49	Renaudon- Smith	2014	37	M	AML	Absces jater	Ne	Ano	–
50	Simon	2014	79	F		–	Ne	Ne	4
51	Shindo	2015	73	F	Biliární ca	Absces jater	Ano	Ne	12
52	Cochrane	2015	65	F	DM	Biliární	Ano	Ano	–
53	Yamaguchi	2015	80	F		Biliární	ne	Ne	10
54	Li	2015	71	M	HCC	Absces jater	Ano	Ano	–
55	Medrano-Juarez	2016	32	M	AML	–	Ne	Ne	–
56	Hashiba	2016	82	M		Absces jater	Ne	Ne	2
57	Sarvari	2016	76	F		Gastritida	Ne	Ne	8
58	Kukul	2017	17	M	ALL	Enteritida	Ne	Ne	6
59	Balan	2017	71	F		–	Ne	Ne	24
60	Ewing	2017	53	F		Fascitida	Ano	Ne	24
61	Shibazaki	2018	68	F		Absces jater	Ne	Ne	1
62	Gelonch	2018	66	M	Ca pankreatu	Absces jater	Ne	Ne	3
63	Gelonch	2018	63	M		Absces jater	Ne	Ne	6
64	Uojima	2019	83	M	HCC	Absces jater	Ano	Ne	6
65	Sakaue	2019	76	M		Absces jater	Ne	Ne	2
66	Kawakami	2020	83	M	Ca prostaty	Absces pánve	Ne	Ne	37
67	Fujikawa	2020	77	F	Cholangio ca	Absces jater	Ne	Ne	14
68	Chinen	2020	80	F	DM	Absces jater	Ne	Ne	2,5
69	Smit	2020	61	M		Absces jater	Ne	Ne	5
70	Smit	2020	71	F		Biliární	Ne	ne	8
71	Koubaissi	2020	50	M	Melanom	–	Ne	Ne	14
72	Poletti	2021	64	F	AML	–	Ne	Ne	–
73	Fukui	2021	69	M	Ca prostaty	Absces jater	Ne	Ne	30
74	Olds	2021	85	F	Ca prsu	Absces jater	Ne	Ne	–
75	Bibi	2021	77	m	DM	Biliární	Ne	Ne	3
76	Woittiez	2021	65	M	DM	Biliární	Ano	Ne	8
77	Woittiez	2021	69	M	Ca žaludku	Ca jater	Ne	Ne	1
78	Takahashi	2022	70	m	DM	Absces jater	Ano	Ano	–
79	Wong	2022	80	m		Absces jater	Ano	Ano	–
80	Kohya	2022	60	m	Ca střeva	–	Ne	Ne	19
81	Suzaki	2022	69	m		Enteritida	Ne	Ne	1
82	Suzaki	2022	65	F		Biliární	Ne	Ne	2,5
83	Suzaki	2022	68	F		Gynekologické	Ne	Ne	6
84	Suzaki	2022	46	m		Trauma	Ne	Ne	10
85	Suzaki	2022	72	m		–	Ne	Ne	26
86	Suzaki	2022	58	m		–	Ne	Ne	480

Pro mikrobiální detekci využíváme standardně kultivaci, protože *C. perfringens* roste relativně rychle na anaerobních médiích a vytváří charakteristické kolonie (dvouvrstvý vzhled s betahemolýzou na krevním agaru). Kultivační testy na *C. perfringens* poskytují pozitivní výsledky v průměru za 16,9 hodiny, což je rychlejší než u jiných druhů klostridií [7]. U našeho pacienta byla detekována pozitivita odebrané hemokultury již do 3 hodin od inkubace. V případě např. infekcí měkkých tkání je možný otisk rány/sekrety z rány na sklíčko, který po barvení může odhalit typické velké grampozitivní tyčinky. Pro detekci genů pro toxiny (např. alfa-toxinu v našem případě) je citlivější a rychlejší než kultivace použití PCR. Stejně jako v naší kazuistice má mezi pacienty s bakteremií *C. perfringens* až 50 % nemocných současně polymikrobiální bakteremii. Tato skutečnost dosud není plně objasněna. Předpokládá se, že dochází k narušení slizničních bariér vlivem klostridiové infekce, což umožňuje translokaci dalších bakterií do krevního oběhu. Rovněž infekce vyvolané *C. perfringens* způsobující nekrózu tkáně zprostředkovanou toxiny, vytvářejí prostředí ideální pro anaeroby i fakultativní bakterie. Tyto podmínky pravděpodobně podporují přerůstání a synergii více druhů bakterií, které pak snadněji pronikají do krevního oběhu.

Zcela zásadním terapeutickým opatřením je obvykle chirurgická sanace fokusu infekce. Základem vhodné antibiotické léčby je betalaktamové antibiotikum, doplněné o klindamycin či metronidazol, které mají potenciál krátkodobě mitigoval efekt klostridiových toxinů. Ačkoliv penicilin G zůstává v doporučených postupech pro terapii

infekcí *C. perfringens* lékem volby, recentní data (např. Geremia et al., 2024) naznačují regionální nárůst rezistence, např. v Itálii až k 15–20 % [8]. Citlivost na penicilin u našeho izolátu bohužel nebylo možné stanovit.

Antibiotická léčba sama o sobě ke zlepšení klinického stavu však velmi často nestačí. Důvodem může být fakt, že doubling-time (čas potřebný ke zdvojnásobení počtu buněk v populaci) *C. perfringens* je 7 min [9]. V posledních 30 letech jsou známy pouze 3 případy přeživších pacientů, u kterých nebylo provedeno odstranění fokusu infekce *C. perfringens* (viz Tab. 2 – žluté označení). Všechny další pokusy o konzervativní způsob léčby skončily fatálně. Celková letalita infekce *C. perfringens* se dlouhodobě pohybuje kolem 80 %. Medián doby mezi přijetím a úmrtím je 8 hodin (rozmezí 0–480 hodin).

Závěr

Současně léčebné strategie jsou u většiny pacientů s masivní intravaskulární hemolýzou danou bakteremií *C. perfringens* neúčinné nebo zahájeny příliš pozdě. Aktuálně se někteří autoři (především ve veterinární praxi) zaměřují na studium vlastností jednotlivých faktorů virulence a zároveň zkoumání doplňkových léčebných přístupů (např. využití antiséra [10] či antimikrobiálních nanopartikulí [11, 12]) s cílem potlačit hemolytickou aktivitu. V této chvíli je třeba na tuto možnost etiologie těžké intravaskulární hemolýzy u rizikových nemocných pomýšlet, především s cílem urgentní sanace fokusu infekce a podání systémových antibiotik s antitoxigením potenciálem.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů: ---** **Financování:** Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) **Poděkování: ---** **Registrace: ---** **Projednání etickou komisí:** Kazuistika je prezentována se souhlasem rodiny pacienta.

LITERATURA

1. Suzaki A, Hayakawa S. Clinical and Microbiological Features of Fulminant Haemolysis Caused by *Clostridium perfringens* Bacteraemia: Unknown Pathogenesis. *Microorganisms*. 2023 Mar 23;11(4):824. doi: 10.3390/microorganisms11040824. PMID: 37110247; PMCID: PMC10143116.
2. Kiu R, Hall LJ. An update on the human and animal enteric pathogen *Clostridium perfringens*. *Emerg Microbes Infect*. 2018 Aug 6;7(1):141. doi: 10.1038/s41426-018-0144-8. PMID: 30082713; PMCID: PMC6079034.
3. Suzaki A, Ohtani K, Komine-Aizawa S, Matsumoto A, Kamiya S, Hayakawa S. Pathogenic Characterization of *Clostridium perfringens* Strains Isolated From Patients With Massive Intravascular Hemolysis. *Front Microbiol*. 2021 Jul 27;12:713509. doi: 10.3389/fmicb.2021.713509. PMID: 34385995; PMCID: PMC8353389.
4. Suzaki A, Komine-Aizawa S, Nishiyama H, Hayakawa S. Massive intravascular hemolysis is an important factor in *Clostridium perfringens*-induced bacteremia. *Intern Emerg Med*. 2022 Oct;17(7):1959-1967. doi: 10.1007/s11739-022-03036-3. Epub 2022 Aug 13. PMID: 35962901.
5. Shindo Y, Dobashi Y, Sakai T, Monma C, Miyatani H, Yoshida Y. Epidemiological and pathobiological profiles of *Clostridium perfringens* infections: review of consecutive series of 33 cases over a 13-year period. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Jan 1;8(1):569-77. PMID: 25755747; PMCID: PMC4348875.
6. Sakaue M, Ota K, Nakamura E, Nitta M, Oka M, Oishi Y, et al. Type A fulminant *Clostridium perfringens* sepsis indicated RBC/Hb discrepancy; a case report. *BMC Infect Dis*. 2019 Aug 15;19(1):719. doi: 10.1186/s12879-019-4350-3. PMID: 31416426; PMCID: PMC6694550.
7. Stabler S, Titécát M, Duployez C, Wallet F, Loiez C, Bortolotti P, et al. Clinical relevance of *Clostridium* bacteremia: An 8-year retrospective study. *Anaerobe*. 2020 Jun;63:102202. doi: 10.1016/j.anaerobe.2020.102202. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32247000.
8. Geremia N, Sanson G, Principe L, Antonello RM, Zerbato V, Luzzati R; ITANAEROBY study group; Di Bella S. A subanalysis of *Clostridium perfringens* bloodstream infections from a 5-year retrospective nationwide survey (ITANAEROBY). *Anaerobe*. 2024 Dec;90:102901. doi: 10.1016/j.anaerobe.2024.102901. Epub 2024 Aug 28. PMID: 39214165.
9. Mehdizadeh Gohari I, A Navarro M, Li J, Shrestha A, Uzal F, A McClane B. Pathogenicity and virulence of *Clostridium perfringens*. *Virulence*. 2021 Dec;12(1):723-753. doi: 10.1080/21505594.2021.1886777. PMID: 33843463; PMCID: PMC8043184.
10. Goossens E, Verherstraeten S, Valgaeren BR, Pardon B, Timbermont L, Schauvliege S, et al. Toxin-neutralizing antibodies protect against *Clostridium perfringens*-induced necrosis in an intestinal loop model for bovine necrohemorrhagic enteritis. *BMC Vet Res*. 2016 Jun 13;12(1):101. doi: 10.1186/s12917-016-0730-8. PMID: 27297520; PMCID: PMC4906594.
11. Becker A, Leskau M, Schlingmann-Molina BL, Hohmeier SC, Alnajjar S, Murua Escobar H, et al. Functionalization of gold-nanoparticles by the *Clostridium perfringens* enterotoxin C-terminus for tumor cell ablation using the gold nanoparticle-mediated laser perforation technique. *Sci Rep*. 2018 Oct 8;8(1):14963. doi: 10.1038/s41598-018-33392-0. Erratum in: *Sci Rep*. 2019 Mar 6;9(1):4150. doi: 10.1038/s41598-018-37180-8. PMID: 30297847; PMCID: PMC6175838.
12. Ahmed HA, El Bayomi RM, Hamed RI, Mohsen RA, El-Gohary FA, Hefny AA, et al. Genetic Relatedness, Antibiotic Resistance, and Effect of Silver Nanoparticle on Biofilm Formation by *Clostridium perfringens* Isolated from Chickens, Pigeons, Camels, and Human Consumers. *Vet Sci*. 2022 Mar 2;9(3):109. doi: 10.3390/vetsci9030109. PMID: 35324837; PMCID: PMC8949260.