

GANGRENA GAZOASĂ, O ENTITATE ÎN MIȘCARE

G.A. Popescu*

Atenția acordată gangrenei gazoase (GG), "un dușman extrem de activ încă" (D. MATHIEU) se justifică prin:

a. GRAVITATEA BOLII. Dacă în urmă cu 50 de ani prognosticul era catastrofal (20-30% supraviețuiri), el rămâne sumbru și acum (letalitate peste 20% în cele mai recente statistici) (3), (4), (9);

b. FRECVENȚA BOLII. După un recul datorat aplicării de măsuri profilactice eficiente (postoperator și posttraumatic), actualmente se constată o creștere lentă a incidentei GG, factorii implicații fiind:

- Progresul tehnic prin:
 - creșterea importantă a numărului traumatismelor rutiere;
 - complexitatea actelor chirurgicale, cu efectuarea mai multor proceduri într-o singură intervenție.
- Localizarea predilectă a conflictelor armate în țări ale lumii a III-a, cu posibilități limitate de asistență medicală.
- Relaxarea măsurilor de profilaxie, punându-se accentul pe administrarea de antibiotice, fără o atitudine chirurgicală corectă.

1. CADRUL NOSOLOGIC ȘI ETIOPATOGENETIC

1.1. DEFINIȚIE

Divergențele constatate între studiile statistice asupra GG sunt explicabile, cel puțin în parte, prin variabilitatea criteriilor de selecție a cazurilor.

De-a lungul timpului, școlile medicale au luat în considerare două elemente pentru definirea GG:

- agentul etiologic (acceptarea sau nu a GG neclostridiene);
- țesuturile invadate (cel mai adesea luându-se în discuție numai mionecroză).

Au rezultat multiple definiții, "extremele" fiind:

- a. Necroză tisulară** cu producție de gaz, indiferent de țesuturile lezate și de germeni implicați (3);

ABSTRACT

GAS GANGRENE A MOVING ENTITY

The mortality of gas-gangrene maintains itself above 20%, and the prophylaxis has relative efficiency, because of the big percentage of medicale and "spontaneous" cases: the necessity to maximalize the treatment remains extremely present.

The definition of gas-gangrene; "myonecrosis caused by anaerobes" allows an unitary approach of the therapy of this syndrome.

The most propitious conduct results from the analysis of the present therapeutical resources; rapid diagnosis, preserving surgery with reterated controls at 8-12 hours, the obligation to make hyperbaric oxigenotherapy for minimum 5 days, intensive care, the choice of effective antibiotics (Penicillin G + aminoglycoside + meotridazol or carbapenem) the therapy with gas-gangrene antiserum is osolescent, and it has a lot of allergical effects.

Key words: - gas gangrene, anaerobes infectious, precocious diagnosis, principles of treatment.

b. Mionecroză de etiologie clostridiană.

Definiția cu cele mai multe sufragii este cea de "Infecție anaerobă generatoare de mionecroză". Această concepție înlătură distincția între etiologia clostridiană și cea neclostridiană, justificată în plan bacteriologic, dar lipsită de interes clinic (manifestările și evoluția fiind identice).

1.2. ETIOPATOGENIE

În infecțiile cu anaerobi, rezultatul conflictului dintre agentul patogen și organismul gazdă poate fi, după cum reiese din **tabelul 1**:

- debarasarea organismului de germeni;
- infecție latentă (colonizarea tegumentelor, a tractului digestiv și genital);
- invazie locală (mionecroză, celulita);
- invazie sistemică (septicemii, mionecroză metastazică) (6).

TABEL I

MODALITĂȚI EVOLUTIVE ALE INFECȚIEI CU ANAEROBI

Parametrii funcționali	Agresivitatea germenului	Poarta de intrare	Mecanisme de apărare	
			locale	sistemice
Modalități evolutive				
Debarasare	+	+/-	+++	?
Colonizare	+	-	-	+++
Invazie locală	+	+++	-	+++
Invazie sistemică	+	+/-	+/-	-

*Dr. Gabriel-Adrian Popescu, Clinica I de Boli Infecțioase Colentina, UMF "Carol Davila", București

Producerea GG necesită conjugarea următorilor factori (fig. 1):

- infecția cu bacterii anaerobe;
- hipoxia tisulară la poarta de intrare;
- insuficiența mecanismelor de apărare locală;
- absența măsurilor adecvate de profilaxie.

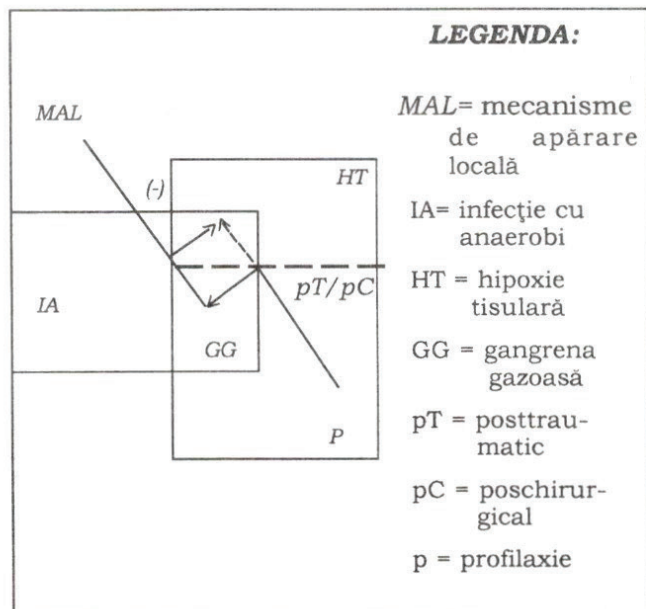


Fig.1: Patogenia G.G.

1.2.a. AGENTUL ETIOLOGIC

GG este cauzată de un germene anaerob. Dacă în toate cazurile de boală implicarea acestuia poate fi argumentată (aspect clinic, examene bacteriologice directe, cromatografice etc.), identificarea se realizează la numai 60-70% dintre pacienți (10).

Eșecurile izolării pot fi atribuite:

- tratamentului antibiotic ce a precedat prelevarea;
- nerespectării normelor de prelevare (condiții stricte de anaerobioză);
- dificultăților de cultivare a germenilor anaerobi;
- contaminării masive cu flora aerobă asociată.

În aceste condiții, ierarhia anaerobilor implicați are o valoare relativă. Cu acest corectiv, ponderile etiologiilor demonstrate sunt:

a. Gangrena clostridiană (80-90%). Cel mai frecvent este implicat *Clostridium perfringens* (70%), urmat de *Clostridium septicum* (20%).

Există o corelație a apariției acestei etiologii cu:

- localizarea la nivelul membrelor inferioare
- circumstanțele de apariție ca: ulcere cutanate, boli arteriale cronice obstructive, traumatisme rutiere, injecții intramusculare sau intraarticulare, intervenții chirurgicale la diabetici.

b. Gangrena neclostridiană (10-20%) este produsă de specii de *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*. Apare mai frecvent în:

- localizările abdominale, perineale;
- la pacienți cu neoplasmul de colon.

Într-un număr important de cazuri, infecțiile sunt plurimicrobiene asociind:

- mai mulți anaerobi;
- anaerobi + aerobi (mai ales enterobacterii).

Se știe că anaerobii, prin acidifierea mediului intern al neutrofilelor protejează de distrugere germeni aerobi.

1.2.b. POARTA DE INTRARE

Clasic, se consideră că, în absența hipoxiei tisulare, multiplicarea anaerobilor este imposibilă ("unde hipoxie nu e, gangrenă gazoasă nu e"). Experimental s-a arătat că și modificările de pH au un anumit rol: hipoxia și acidoza locală se potențează reciproc. Astfel, la un pH de 6,4 *Cl. perfringens* se poate multiplica la un potențial reducător peste pragul sub care se definește hipoxia tisulară: +74 mV(4).

Aceste modificări se întâlnesc în: zone de necroză, plăgi conținând corpi străini, multiplicare de aerobi (hipoxie) sau anaerobi (acidoză).

Rolul acestor modificări este determinant în evoluția către GG (tabel I). S-a constatat că diverse tulpini pot determina în proporții asemănătoare GG sau infecții latente, în funcție de condițiile de mediu (4).

1.2.c. PATOGENITATEA AGENȚILOR ETIOLOGICI

În cazul în care anaerobii găsesc condiții favorabile metabolismului lor, are loc sinteza unor factori de patogenitate:

- Capsula, ce se opune fagocitozei;
- Enzime cu dublu rol:
 - diminuarea eficienței mecanismelor de apărare (superoxiddismutaza la *Clostridium*, betalactamaza la *B. fragilis*);
 - creșterea distrucțiilor tisulare și a invazivității (hialuronidaza la cocii gram-pozitivi anaerobi).
- Toxine, la clostridii izolându-se:
 - toxina (lecitinază C) implicată, prin intermediul distrucției membranelor, în necroza celulară extensivă și în hemoliză;
 - toxina cardiotoxică și inhibitorie a fagocitozei.

Aceste condiții se cumulează frecvent în GG. Există însă un număr redus de cazuri (15-20%) considerate mionecroze spontane (4).

În raport cu circumstanțele de apariție se descriu următoarele forme de boală:

a. GG postraumatice - în special după fracturi deschise;

b. GG postoperatorii - în special după amputații sau după intervenții chirurgicale pe tractul digestiv și pe genital;

c. GG medicale - la pacienții cu ulcere cutanate (diabetice, arteriopatice) sau după injecții (intramusculare, intraarticulare);

d. GG spontane - evidențiind 55% un cancer de colon sau 27% un diabet zaharat.

1.2.d. APĂRAREA ORGANISMULUI

Multiplicarea germenului în organism mobilizează mai multe mecanisme de apărare:

- activarea chemotactismului și a capacității fagocitare la macrofage;
- activarea sistemului complement;
- declanșarea sintezei de anticorpi specifici.

Dintre acestea, doar primul are un rol în limitarea leziunilor din GG; toate concură însă la prevenirea invaziei sistemice cu anaerobi.

1.2.e. ABSENȚA PROFILAXIEI

Cazurile posttraumatice și postoperatorii însumează 60-65% din totalul GG (10), o bună parte putând fi evitate prin combaterea hipoxiei și acidozei locale. De aceea absența profilaxiei poate fi considerată un factor patogen de primă importanță.

2. DIAGNOSTIC

Precocitatea diagnosticului și acuratețea aprecierii gravității GG sunt esențiale pentru eficacitatea terapiei.

2.1. DIAGNOSTICUL PRECOCE

Argumentele care îl susțin sunt:

A. Anamneză: circumstanțele de apariție

B. Manifestări generale:

- febră înaltă (39-40 C) cu disociere puls/temperatură;
- tulburări ale stării de conștiență (delir, apatie);
- icter;
- hipotensiune +/- oligurie;
- tulburări de coagulare;

C. Examen local - la nivelul plăgii apar:

- durere vie, cu senzație de tensiune locală;
- tegumente reci, palid-cenușii, uneori bule hemoragice;
- edem depresibil și crepitații;
- exsudat în cantitate redusă;
- extensie rapidă a acestor manifestări.

D. Date complementare:

- bacteriologie - examen direct (frotiu) pentru evidențierea de bacili gram-pozitivi (*Clostridium*);
- radiologie - prezența de gaz în țesuturile moi (sensibilitate, ca test precoce, de numai 20-30%).

Suspiciunea de GG impune instituirea tratamentului fără să se aștepte confirmarea bacteriologică.

În cazurile care apar după traumatisme și intervenții chirurgicale, diagnosticul rapid de GG este ușor de realizat, pacientul aflându-se sub supraveghere medicală.

2.2. APRECIEREA GRAVITĂȚII

În GG manifestările sistemice grave apar cu rapiditate. Ele sunt:

- tromboze multiple, sindrom de coagulare intravasculară diseminată;
- insuficiență renală și/sau respiratorie acută;
- șoc cardiogen în care toxina clostridiană și producția crescută de TNF sunt principalele mecanisme (acesta din urmă scade mult răspusul miocardic la betastimulare adrenergică).

2.3. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Situațiile care se pretează cel mai frecvent la confuzii sunt:

- infecțiile altor părți moi (celulita clostridiană sau fasceita necrozantă); este de preferat să se instituie un tratament energetic (ca și cum ar fi o GG), ulterior modificat dacă nu se confirmă mionecroza anaerobă.
- apariția de gaz în țesuturile subcutane, în absența infecției (în traume, irigații cu apă oxigenată); în aceste cazuri manifestările sistemice nu apar sau sunt corelabile cu afecțiunea implicată.

2.4. DIAGNOSTICUL DE CERTITUDINE

Implicarea anaerobilor poate fi dovedită prin: metode cromatografice (gaz-gaz, gaz-lichid) sau prin contraimmunoelectroforeză. Un plus de informație aduce izolarea și testarea sensibilității germenului din hemocultura (10%) (1), sau cultivat din plagă.

3. PROFILAXIE

Incidența bolii s-a redus mult odată cu administrarea profilactică de antibiotice la pacienți cu traumatisme sau cu intervenții chirurgicale; eficiența nu este absolută, motivele insuccesului fiind:

- aplicarea tardivă;
- abordarea chirurgicală incorectă;
- insuficienta difuzie a antibioticelor la nivelul leziunilor.

Complexitatea atitudinii adoptate diferă în raport cu riscul de apariție al GG:

- Risc mediu - îngrijire chirurgicală atentă a plăgilor;

-antibiotice (Penicilina G + Metronidazol).

- Risc major - se adaugă 5-7 ședințe de oxigenoterapie hiperbară într-un interval de 72 ore.

Risc major au pacienții cu: afecțiuni cronice (diabet, boala arterială cronică obstructivă), fracturi deschise, amputații.

4. TRATAMENT**4.1. MIJLOACE TERAPEUTICE**

Datorită evoluției supraacute a GG, diagnosticul precoce are un rol decisiv în salvarea bolnavului, constituind o veritabilă măsură terapeutică.

4.1.a. ANTIBIOTICOTERAPIA

Antibioticoterapia este principalul mijloc de stopare a invaziei bacteriene, fiind întotdeauna necesară, deși insuficientă (!)

Alegerea substanțelor utilizate este influențată de doi factori:

- apariția tot mai frecventă a tulpinilor rezistente la diverse antibiotice;
- sinteza de noi antibiotice active asupra anaerobilor (accesibilitate uneori limitată, prețul de cost ridicat).

Principalele alternative ce există actualmente sunt:

- a) Indiferent de germene.
 - Nitroimidazoli (recent s-au descris tulpini de peptostreptococ rezistente);
 - Metronidazol 1-3 g/zi, ornidazol 1,5 g/zi.
 - Cloramfenicol (util în alergie la beta-lactamine): 1-3 g/zi.
- b) Pentru germeni ce nu secretă B-lactamaze (*Clostridium*, peptostreptococcus)
 - Penicilina G, 3-10-30 MU/zi, eventual aminopeniciline
 - Rifampicină sau macrolide (în caz de alergie la beta-lactamine).
- c) Pentru germeni ce secretă beta-lactamaze (*Bacteroides*, *Fusobacterium*):
 - betalactamină (ampicilină, amoxicilină, piperacilină, ticarcilină etc) + inhibitori de beta-lactamaze (Unasyn, Augmentin, Timentin, Tazobac etc.) în doze mari, i.v., în asociere cu metronidazol.
- d) GG este adesea plurimicrobiană: se aplică terapie i.v., cu asocierea:

- Penicilina G (10-20MU/zi) + gentamicină (160 mg/zi) + metronidazol (Ornidazol) (1,5g/zi). Ca alternativă de excepție la această triplă asociere se poate recurge la Imipenem-cilastatin 2-3 g/zi (sau Meropenem).

Datele antibiogrammei pot reorienta terapia în caz de insucces inițial, doar dacă izolarea germeului s-a făcut din hemocultură. Motivele eșecului terapeutic pot fi:

- apariția de rezistență (sinteza de beta-lactamaze, modificarea afinității PBP etc.);
- pseudorezistența datorată insuficienței penetrării la nivelul focarului infecțios (edemul jenând circulația sanguină locală).

4.1.b. TERAPIA CHIRURGICALĂ

Terapia chirurgicală are o importanță primordială, fiind singura metodă radicală de neutralizare a focarului de mionecroză, responsabil de evoluția explozivă a manifestărilor sistemice.

Principiul radicalității și cel conservator s-au aflat într-o permanentă dispută. Au rezultat două atitudini:

- amputația "d'emblee", rezervată actualmente mai ales cazurilor înregistrate în timpul conflictelor armate;
- supravegherea extrem de atentă, chirurgicală, tot mai utilizată, cu următoarele etape:
 - fasciotomie de decompresie și drenaj, asociind excizia țesuturilor sigur necrozate;
 - control, la câte 8 ore în prima săptămână, cu excizia zonelor de necroză nou apărute;
 - eventuale amputații, dacă mionecroza nu poate fi stăpânită cu tratament maximal;
 - chirurgie reconstructivă.

4.1.c. OXIGENOTERAPIA HIPERBARĂ

Această metodă, solid fundamentată teoretic, a cunoscut un recul în anii '70, datorat rezultatelor neconcludente furnizate de primele studii statistice; Reevaluarea făcută în ultimii ani (2), (5), (7) o plasează în cadrul arsenalului terapeutic major al GG. Argumentele furnizate au fost:

- scăderea letalității;
- creșterea vitezei de cicatrizare și diminuarea sechelelor funcționale.

Participarea sa la stoparea invaziei bacteriene și la neutralizarea focarului de mionecroză se bazează pe acțiunile:

a) Acțiunea directă:

- bacteriostatică, prin scăderea nivelului de metaboliți reducători (NADH, NADPH) în germeni anaerobi, ceea ce conduce la scăderea sintezei proteice (enzime, toxine) și de acizi nucleari;

- bactericidă, determinând liza bacteriilor de către radicalii liberi de oxigeni din citosolul acestora.

b) Acțiunea indirectă - creșterea bactericidei neutrofilelor prin stimularea sintezei de radicali liberi de oxigen intralizozomal și implicit a celei de hipoclorit, factor major implicat în liza bacteriilor fagocitate.

Administrarea se face timp de 5-7 zile (sau până la vindecarea completă), câte 2-4 ședințe de 1-2 ore zilnic, la o presiune care să asigure un nivel tisular de peste 500 mm Hg în focarul infecțios.

Din păcate, există limite ale metodei, datorate:

- pacientului: contraindicații în caz de insuficiența circulatorie, agitație, convulsii, vărsături;
- germeului: aerotoleranța (de ex. la C. septicum, ce posedă catalaza, peroxidaza, superoxidisimutaza);
- condițiilor locale: prezența catalazei de proveniență hemată în focarul infecțios;
- metodei: efecte adverse reprezentate de toxicitatea oxigenului, barotraume, boala de decompresie.

4.1.d. ALTE MĂSURI TERAPEUTICE

Seroterapia antigangrenoasă aparține istoriei medicinei. Căderea ei în desuetudine se datorează relativei ineficiențe: trebuie aplicată în primele 6 ore de la începutul bolii și are riscul major alergic (ser heterolog).

Măsurile generale au drept scop combaterea manifestărilor sistemice apărute:

- Hipercatabolism: aport hipercaloric, hiperprotidic;
- Toxemie: indicație de corticoterapie sistemică;
- Reechilibrare hidroelectrolitică;
- Insuficiența respiratorie: necesită asistare în peste 50% din cazuri (9);
- Manifestări trombotice/CIV: heparinizare cu doze mici, de preferat în administrarea cu seringă automată;
- Insuficiența cardiacă:
 - combaterea depresiei miocardice cu beta-agoniști (dobutamina) și, potențial, cu anticorpi anti-TNF;
 - menținerea presiunii arteriale cu dopamina/noradrenalină;
 - menținerea volemiei în raport cu presiunea capilară pulmonară;
 - insuficiența renală acută, șocul, fără particularități în cazul GG, terapie adecvată.

Atitudinea terapeutică trebuie să fie energică și să aplice măsurile amintite într-un interval de timp cât mai scurt. (fig. 2).

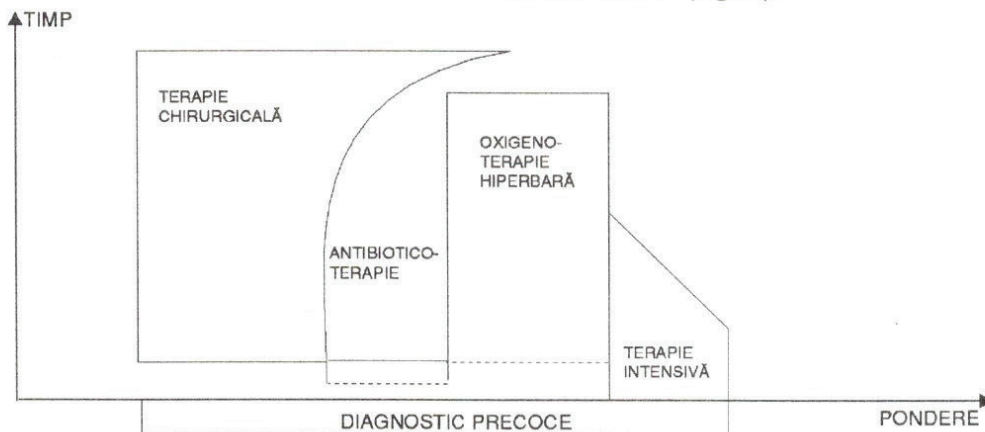


Fig. 2

Cunoscuta dilemă: "Cum să începi? Cu chirurgia sau cu OHB?" a perilejuit luări de poziție diametral opuse; soluția a venit din realizarea de chesoane, adaptate pentru a se putea acorda îngrijiri chirurgicale în același timp cu OHB(1).

Sintetizând, etapele demersului terapeutic sunt (modificat după 3):

- Suspicionarea GG (date clinice, examene bacteriologice directe);
- Fasciotomie, drenaj, excizia necrozelor;
- Antibioticoterapie, ATPA, terapia bolilor asociate;
- Transferul la un centru având posibilitatea de OHB și începerea ședințelor;
- Terapie intensivă și repetarea intervențiilor chirurgicale între ședințele de OHB;
- Completarea exciziilor +/- amputații (după delimitarea completă a necrozelor și diminuarea importantă a manifestărilor sistemice);
- Chirurgia de reconstrucție.

4.2. FUNCȚIONALITATE

Dacă letalitatea de 80-90% înregistrată în primele studii asupra GG făcea din obținerea supraviețuirii unicul deziderat al acelei epoci medicale, scăderea acesteia în ultimele două decenii a adus în prim plan necesitatea optimizării terapiei pentru a limita la minimum sechelele bolii.

Din cele descrise anterior a rezultat rolul benefic al:

- Oxigenoterapiei hiperbare;
- Atitudinii chirurgicale conservatoare și reconstructive.

Fiecare pacient reprezintă un caz aparte și amploarea intervențiilor trebuie strict individualizată; o codificare a acestora este, deocamdată, un deziderat, astfel încât un recent studiu aprecia la 80% ponderea situațiilor cu atitudine chirurgicală inadecvată (în exces sau, în minus) (8).

4.3. EVOLUȚIE

În pofida eforturilor de îmbunătățire a metodelor terapeutice, GG rămâne o boală extrem de gravă, prin:

- letalitate 20-50%;
- sechele mari anatomofuncționale;
- durata mare de spitalizare a supraviețuirilor: (în medie 40-50 de zile) (10).

Există o serie de parametri ce indică o severitate și mai mare a evoluției:

- GG "medicală" sau spontană (teren fragilizat de suferințe cronice, cu debut al bolii mai greu de surprins);
- localizarea la nivelul trunchiului;
- manifestări sistemice intense (insuficiențe de organe vitale).

UNELE CONCLUZII

- a. Nu orice crepitații tisulare înseamnă infecție cu anaerobi.
- b. Suspiciunea de GG impune inițierea terapiei maxime.
- c. Eficiența terapiei intensive determină rata de supraviețuire precoce.
- d. Chirurgia este metoda radicală de terapie, a cărei amploare rămâne însă de optimizat.
- e. Reabilitarea OHB este o realitate.
- f. Antibioticoterapia suferă modificări permanente.
- g. Inutilitatea serului antigangrenos, astăzi abandonat.

BIBLIOGRAFIE

1. MATHIEU D. - *Infecțiile cu anaerobi ale părților moi în "Oxigenoterapie hiperbară și terapia intensivă"*, Ed. Masson, 1990, pp 93-19, Paris.
2. GORBACH S. - *Rolul oxigenoterapiei hiperbare*, Medical Journal of Australia, 140, nr.15, 3.03.1984, pp.289-293.
3. MENTZ J.M. - *Gangrena gazoasă (studiu asupra a 167 de cazuri)*, Médecine et Hygiène, 44, nr.1642. 5.02.1986, pp.302-311.
4. NORDKED P., CRONE P. - *Mionecroza clostridiană spontană*, Annales Chirurgiae et Gynaecologiae, 75, nr.5, 1986, pp.274-279.
5. NANKOSKI J. - *Oxigenoterapie hiperbară în tratamentul gangrenei gazoase clostridiene*, Annales Chirurgiae et Gynaecologiae 77, nr.1, 1988, pp.37-40.
6. STYRT B. - *Descoperiri recente în terapia infecțiilor cu anaerobi*, The New England Journal of Medicine, 321, 27.07.1989, pp.240-243.
7. STYRT B. - *Descoperiri recente în terapia infecțiilor cu anaerobi*, The Journal of Medicine, 321, 3.08.1989, pp.298-302.
8. LEHNER P.J., POWELL H. - *Consens asupra gangrenei gazoase*, British Medical Journal, 303, 27.07.1991, nr.7696, pp.240-242.
9. BOUACHOUR G., AIOUIER PH. - *Gangrena pineală*, Semaine des hôpitaux, 68, nr.20, 14.05.1992, pp.682-688.
10. MATHIEU D., NEVIRE R. - *Gangrena gazoasă; un vechi dușman încă activ*, La lettre de l'infectiologie, 8, nr.15, 1993, pp.488-494.

REZUMAT

În gangrena gazoasă (GG) letalitatea se menține peste 20%, iar profilaxia are o eficiență relativă, datorată ponderii mari (35-40%) a cazurilor "medicale" și "spontane"; de aceea, necesitatea optimizării tratamentului rămâne extrem de actuală.

Precizarea definiției GG: "mionecroza de etiologie anaerobă", permite abordarea unitară a terapiei acestui sindrom.

Conduita optimală rezultă din analiza resurselor terapeutice existente: diagnostic precoce, intervenții chirurgicale de preferat conservatoare și controale repetate la 8-12 ore, obligativitatea OHB cu durată minimă de 5 zile, terapie intensivă, administrarea de antibiotice eficiente (penicilina G + aminoglicozid + nitromidazol sau carbapenem). Administrarea de ser antigangrenos este desuetă și greafată de riscuri alergice importante.

Cuvinte cheie: gangrena gazoasă, infecție anaerobă, diagnostic precoce, principii de tratament.