

ACTUALITĂȚI ÎN PATOGENIA TETANOSULUI. IMPLICAȚII TERAPEUTICE

G. Popescu*, Cristina Popescu*

REZUMAT

Tetanosul este o boală a sistemului nervos caracterizată prin contracții tonice persistente cu exacerbări violente. Clostridium tetani este un bacil anaerob care în timpul perioadei de multiplicare produce o toxină numită tetanospasmina; aceasta intră în sistemul nervos, ajunge la nivelul terminațiilor presinaptice ale neuronilor motori, producând alterarea transmiterii neuromusculare.

Tratamentul pacienților cu tetanos este complex: antibioticoterapie, α - β blocant de tipul labetalolului, intubație orotraheală, sedare cu benzodiazepine, curarizare etc.

Tetanosul poate fi prevenit la majoritatea pacienților fiind denumit și „inexcusable disease”.

Cuvinte cheie: tetanos: patogenie, tratament.

ABSTRACT

New aspects in tetanus pathogenesis. Therapeutical implications

Tetanus is a disease of the nervous system characterized by persistent tonic spasm, with violent brief exacerbations. Clostridium tetani is an obligate anaerobic bacillus, which produces tetanospasmin during its growth. This toxin enters the nervous system primarily via the presynaptic terminals of lower motor neurons could be prevented produce local failure of neuromuscular transmission.

The treatment of the patients with tetanus is very complex: antimicrobial therapy, α - β adrenergic blockade with intravenous labetalol, endotracheal intubation, benzodiazepine sedation, neuromuscular blockade etc.

Tetanus in almost all patients, leading to its description as the „inexcusable disease”.

Key words: tetanus: pathogenesis, treatment.

I. Definiție. Importanța problemei

Tetanosul este o boală infecțioasă gravă, evoluția letală nefiind o raritate. După ultimele studii ale CDS (U.S. Centers for Disease Control and Prevention), incidența pe glob a tetanosului se ridică la aproximativ un milion de cazuri anual, ceea ce reprezintă 18 cazuri/100.000 loc.

Ceea ce are o importanță majoră este raportarea de cazuri în special la persoanele peste 60 ani, corelat cu epuizarea imunității, precum și existența în continuare a tetanosului neonatal în țările subdezvoltate (în Bangladesh dintre 330 decese la nou-născuți, jumătate sunt atribuite tetanosului).

În țara noastră se înregistrează o curbă de morbiditate semnificativ descrescătoare ajungând în 1991 la 0,09/100.000 loc., comparabilă cu țările dezvoltate.

Raritatea bolii în țările dezvoltate a micșorat interesul în ceea ce privește cercetarea patogeniei bolii precum și încercările de optimizare a tratamentului; de asemenea se poate constata o relaxare a măsurilor de profilaxie în fața unei plăgi cu potențial tetanigen.

II. Patogenie

1. Trei condiții concură la producerea tetanosului:

- absența vaccinării corecte
- introducerea sporilor de bacil tetanic la nivelul unei soluții de continuitate cutanate sau mucoase
- potențial scăzut de oxidoreducere la nivelul plăgii (țesuturi necrozate, corpi străini).

2. Structura toxinei

Bacilul tetanic produce în faza de multiplicare două toxine: tetanospasmina și tetanolizina; prima este responsabilă de manifestările clinice, în timp ce rolul tetanolizinei este necunoscut.

Tetanospasmina este formată din două lanțuri:

- un lanț ușor de 50 kD, denumit fragmentul A, responsabil de efectele toxinei;
- un lanț greu de 100 kD, alcătuit din două fragmente: B și C.

Rolurile lanțului greu sunt:

- fixarea toxinei pe receptorul butonului presinaptic al plăcii motorii, urmată de pătrunderea toxinei în axonul neuronului motor periferic;
- fixarea toxinei pe proteinele sistemului de transport intra-axonal.

Cele două lanțuri sunt unite prin punți disulfidice; de fapt, tetanospasmina este sintetizată ca o proteină unică (de 151 kD), ulterior clivată extracelular de o protează bacteriană. Inhibarea acestei proteaze bacteriene ar putea constitui o alternativă terapeutică prin anularea efectului toxinei.

3. Mecanism de acțiune al toxinei:

Odată pătrunsă în axonul neuronului motor periferic, toxina este transportată centripet până la nivelul corpului neuronal medular; de aici este eliberată transsinaptic (nu se cunoaște mecanismul prin care toxina părăsește neuronul motor periferic).

Toxina are mare afinitate pentru neuronii sistemelor inhibitorii GABA și glicin-ergice. La acest nivel, inhibă eliberarea neurotransmițătorilor cu rol inhibitor pe neuronii motori; în butonul terminal al neuronilor GABA există o

* Dr. Cristina Popescu - preparator Clinica I de boli infecțioase Colentina, UMF „Carol Davila”

* Dr. Gabriel Popescu - asistent universitar

proteină - sinapsobrevina II - care împiedică eliberarea mediatorilor în fanta sinaptică. Dacă această proteină este fosforilată, veziculele pot să elibereze mediatorii în fanta sinaptică.

Toxina tetanică clivează sinapsobrevina împiedicând fosforilarea ei. Neuronii motori α rămân neinhibiți ceea ce determină contractura musculară tonică pe musculatura scheletică (fig. 1).

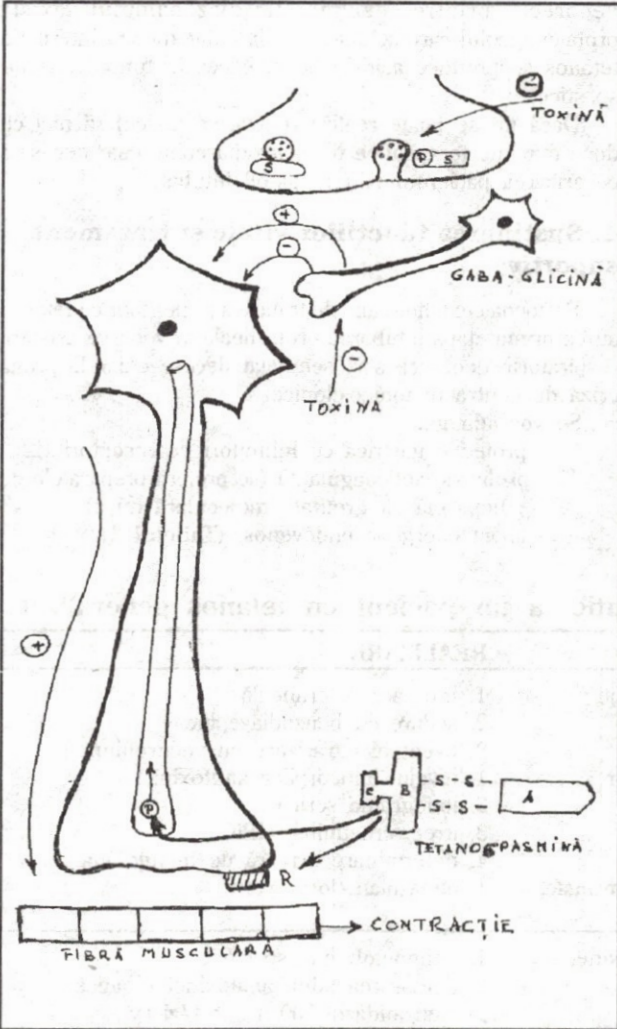


Fig. 1 - Mecanismul de acțiune al tetanospasminei

Studii recente arată că la doze foarte mari de toxină tetanică (ce au putut fi atinse doar experimental), aceasta blochează eliberarea acetilcolinei la nivelul plăcii motorii, determinând paralizie flască a musculaturii. Acest efect, asemănător cu cel al toxinei botulinice poate fi explicat prin asemănarea dintre fragmentul A al toxinei tetanice și toxina botulinică.

La nivelul SNV toxina determină hipertonie simpatică prin inhibarea sistemului inhibitor al secreției medulosuprarenale. Prin urmare crește cantitatea de catecolamine circulante determinând:

- puseu hipertensiv prin acțiune pe α receptorii din vase;
- tahicardie cu epuizarea rezervelor energetice cardiace prin acțiunea pe β_1 receptori (fig. 2).

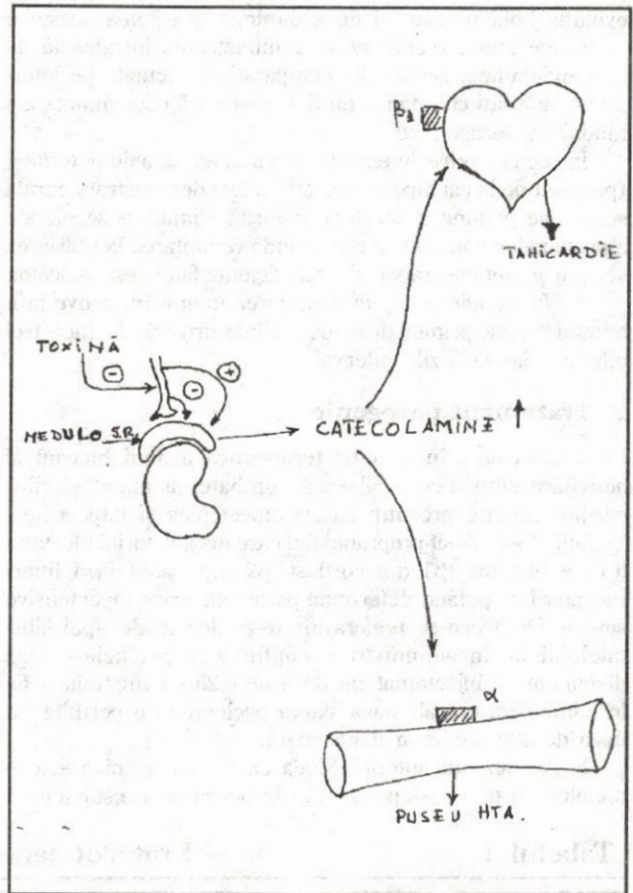


Fig. 2 - Acțiunea toxinei pe SNV

Studii recente nedefinitivate încă arată că toxina tetanică este o metalprotează zinc dependentă, la fel ca și enzima de conversie. Definitivarea acestor studii ar crea noi posibilități terapeutice prin complexarea ionului zinc.

III. Principii terapeutice

1. Tratament etiologic

a. Tratament antibiotic:

Clasic în tratamentul tetanosului se folosește penicilina G, antibiotic bactericid cu bună acțiune pe Clostridium tetani. Ultimele studii efectuate arată că penicilina G este un antagonist al sistemului GABA-ergic; deși contribuie la distrugerea bacilului tetanic la nivelul porții de intrare, potențează efectul toxinei pe sistemul neuronal inhibitor.

De aceea literatura anglo-saxonă propune înlocuirea clasice peniciline G cu metronidazol, administrat intravenos în doza de 2 g/zi, în 4. prize, timp de 10 zile.

Studii efectuate comparativ pe loturi de bolnavi tratați cu penicilina G și, respectiv cu metronidazol arată o evoluție mai bună în cazul folosirii metronidazolului.

b. Tratamentul chirurgical al focarului infecțios primar nu trebuie neglijat; se impune extragerea de corpi străini, îndepărtarea țesuturilor necrozate sau a altor factori ce creează condiții de anaerobioză propice multiplicării bacilului tetanic.

c. Administrarea de imunoglobuline umane specifice în doză de 500 - 2000 u intramuscular are rolul de a scurta

evoluția bolii precum și de a diminua gravitatea acesteia.

Unele studii recomandau administrarea intratecală de imunoglobuline; cercetările comparative efectuate pe loturi de nou-născuți cu tetanos nu demonstrează eficiența acestei modalități terapeutice.

În ceea ce privește eficiența serului antitetanic heterolog (provenit de la cai hiperimunizați), a fost demonstrată durată scurtă de acțiune a acestuia, datorită eliminării accelerate a proteinelor non-self; se recomandă renunțarea la utilizarea serului antitetanic; raportul risc/eficiență fiind nesatisfăcător.

d. Nu trebuie neglijată demararea imunizării active prin administrarea primei doze de ATPA, urmată de încă trei administrări la 5 zile interval.

2. Tratament patogen

a. Asocierea în schema terapeutică a unui blocant al activității simpatice realizează combaterea manifestărilor cardiovasculare precum: puseu hipertensiv și tahicardie.

Inițial s-a folosit propranololul care însă, datorită efectului lui de blocant (β_1 din cord și β_2 din vase) lasă liberi receptorii α , putând determina paradoxal crize hipertensive severe. De aceea se preferă un α - β blocant de tipul labetalolului fie în administrare continuă în perfuzie - dacă dispunem de injectomat (în doza de 0,25 - 1 mg/min) - fie în administrare orală dacă starea pacientului o permite (în doza de 400 mg/zi în două prize).

b. Am amintit anterior ideea că toxina tetanică este o metalprotează zinc-dependență; de aceea se presupune că

administrarea de medicamente care complexează ionul zinc, de tipul captoprilului, ar putea constitui o modalitate specifică de inactivare a toxinei tetanice. Deocamdată sunt numai considerații teoretice în curs de experimentare.

3. Tratament simptomatic:

În ceea ce privește tratamentul simptomatic, în SUA s-a renunțat la folosirea diazepamului, înlocuit cu midazolam, deoarece printre excipienții diazepamului există propilenglicolul care acidifică suplimentar mediul intern (în tetanos se produce acid lactic în exces în timpul crizelor spastice).

Dacă nu se poate realiza relaxarea musculară nici cu doze maxime terapeutice de benzodiazepine este necesară curarizarea pacientului în prealabil intubat.

4. Susținerea funcțiilor vitale și tratament suportiv

Protocoalele americane de tratare a pacienților cu tetanos au ca primă etapă intubarea orotraheală în vederea asistării respiratorii, deoarece s-au semnalat decese chiar la prima criză de contracții tonico-clonice.

Se vor adăuga:

- protecție gastrică cu inhibitori de receptori H₂
- profilaxie anticoagulantă (se preferă preparatele de heparină cu greutate moleculară mică)
- aport energetic endovenos. (Tabelul I)

Tabelul I

Protocol terapeutic la un pacient cu tetanos generalizat

ETAPĂ	TIMP	OBIECTIV	REALIZARE
I. Diagnostic și stabilizare	0 - 1 h	A. Eliberarea căilor aeriene B. Investigații de laborator C. Continuarea sedării și transfer în ATI	1. intubare orotraheală 2. sedare cu benzodiazepine 3. eventual curarizare cu vecuronium 1. nivelul anticorpilor antitoxinici 2. ionograma serică 3. uree, creatinină, CPK 4. determinare urinară de mioglobină 1. midazolam/lorazepam
II. Urmărire precoce	primele 24 h	A. Reducerea efectului toxinei tetanice B. Distrugerea bacilului C. Susținere pacient D. Continuarea combaterii spasmelor	1. imunoglobuline specifice 2. demararea adm. anatoxinei tetanice 1. metronidazol 500 mg x 4/zi i.v. 2. tratament chirurgical focar primar 1. protecție gastrică cu anti-H ₂ 2. nutriție parenterală 1. benzodiazepine
III. Faza intermed. de tratament și urmărire	primele 2 - 3 săpt.	A. Tratarea hiperactivității B. Susținerea cordului în funcție de situație: a. hipotensiune b. bradicardie C. Profilaxie anticoagulantă D. Prevenirea complicațiilor de decubit: escare, pneumonii etc. E. Combaterea spasmelor F. Plan de recuperare G. Continuarea vaccinării	1. labetalol 0,25 - 1 mg/min 1. dopamină 2. hidratare parenterală 1. pace-maker 1. heparină cu greutate moleculară mică 1. gimnastică respiratorie 2. masaj
IV. Convalescență	3 - 6 săpt.	A. Recuperare motorie B. Psihoterapie	

V. Concluzii

1. Cunoașterea patogeniei bolii oferă noi soluții terapeutice; studiile cu privire la structura neurotoxinei tetanice continuă, deschizând noi posibilități terapeutice patogenice.

2. Este absolut necesară tratarea într-un serviciu de ATI care să permită asistare respiratorie.

3. Utilizarea metronidazolului elimină efectele nedorite al penicilinei G, folosite clasic.

4. Se recomandă folosirea altor benzodiazepine în locul diazepamului.

Gravitatea extremă a bolii precum și complexitatea arsenalului terapeutic folosit în tratarea unui pacient cu tetanos recomandă o dată în plus necesitatea efectuării unei profilaxii corecte.

BIBLIOGRAFIE

1. MANDELL et. col.: Principles and practice of Infectious Diseases, 1995, pp. 2173 - 2178

2. APPIT: „Tetanos”, APPIT, ed. E. Pilly, 1996, pp. 347 - 349

3. SCHIAVO et al.: Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin, in „Nature”, 1992, nr. 359, pp. 832 - 835

4. KAPOOR W. et al.: Induction of lactic acidosis with intravenous diazepam in a patient with tetanus, in Arch. Intern. Med., vo. 141, pp. 944 - 945, 1981

5. EDSALL G.: The inexcusable disease, JAMA, vol. 235, pp. 62 - 63, 1876

ASISTENȚA COPILULUI ASTMATIC

Sub redacția Dr. Nicoleta Bâscă
1998, 50 pagini

Doamna Dr. Nicoleta Bâscă, cunoscută prin lucrările sale privind astmul bronșic, cercetător științific principal gr. I, medic primar la Institutul de Pneumo-fiziologie “M. Nasta”, președinte al Fundației Române pentru asistența copilului astmatic a avut inițiativa de a elabora o lucrare de o deosebită utilitate în asistența copilului astmatic. Lucrarea este rezultatul colaborării cu o serie de personalități medicale cu preocupări în domeniul astmului bronșic: Dr. I. Cernătescu, Conf. Dr. D. Orășeanu, Prof. Dr. E. Ciofu, Prof. Dr. P. Stoicescu, Conf. Dr. C. Ulmeanu.

Lucrarea este o adaptare după Global initiative for asthma (GINA) și raportului Institutului Național de Sănătate Bethesda, Maryland USA și OMS 1995.

Principalele aspecte abordate sunt: factorii de risc, diagnostic, tratament, medicația antiastmatică, criteriile de severitate a crizei astmatice la copil ș.a.

În finalul lucrării sunt prezentate aspecte educaționale pentru asistența complexă ca și modele de chestionare, fișe de monitorizare la domiciliu, plan de acțiune pentru copilul astmatic.

Lucrarea este redactată într-un stil clar, sintetic, reprezentând un important material de informare exactă, modernă și ușor de aplicat în terapeutică.

Experiența largă a autorilor în domeniul respectiv conferă garanția unei lucrări de calitate.

Ținând seama de frecvența relativ mare a astmului la copil, de numeroasele erori de diagnostic și mai ales de tratament în practica curentă, considerăm că lucrarea are un aport deosebit în optimizarea asistenței medicale.

Lucrarea a fost tipărită prin amabilitatea firmei Boehringer Ingelheim și este distribuită gratuit medicilor practicieni.

Prof. Dr. Em. Manolescu