

Tetanus – staronová diagnóza? Kazuistika

Tetanus – a Reborn Diagnosis? A Case Report

Souhrn

Clostridium tetani je grampozitivní anaerobní tyčinka s celosvětovým výskytem v půdě a střevě mnoha savců včetně člověka. Vegetativní formy bakterie produkují neurotoxin zvaný tetanospasmin, který je zodpovědný za klinické projevy onemocnění. Od 20. let 20. století je dostupná aktivní imunizace proti této chorobě v podobě tetanického anatoxinu, což v průběhu minulého století vedlo k významnému snížení výskytu tetanu ve vyspělých zemích. Přesto se tento patogen v hojné míře nadále vyskytuje v našem okolí. Vzhledem k tomu, že pravidelná imunizace není v dospělém věku povinná a je zejména ve vyšším věku opomíjena, riziko tohoto onemocnění neklesá. V kazuistice je prezentován pacient, u kterého právě absence pravidelné imunizace a práce v rizikovém prostředí na zahradě vedly k rozvoji letální formy generalizovaného tetanu.

Abstract

Clostridium tetani is a gram-positive anaerobic bacillus generally present in the soil as well as in the intestines of many mammals. During its growth, the bacillus produces toxin called tetanospasmin. Vaccination against tetanus had been available from 1920s and the incidence of tetanus in the developed countries has significantly declined. However, these pathogens are still a part of the environment that surrounds us. Immunisation of adults is recommended but not required. Therefore, the risk of tetanus is not negligible. A case report presents a patient without regular tetanus toxoid booster who worked at a risk garden area and who died due to generalized tetanus.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**M. Pýchová, L. Vojtilová,
M. Freibergarová,
R. Pařízková, M. Šnelerová,
P. Husa**

Klinika infekčních chorob
LF MU a FN Brno



MUDr. Martina Pýchová
Klinika infekčních chorob
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: martina.pychova@fnbrno.cz

Přijato k recenzi: 6. 4. 2012
Přijato do tisku: 22. 5. 2012

Klíčová slova

Clostridium tetani – tetanický anatoxin – vakcinace – svalový spazmus – vegetativní nestabilita

Key words

Clostridium tetani – tetanus toxoid – vaccination – muscle spasm – autonomic dysfunction

Úvod

Tetanus je onemocnění popisované v dostupných pramenech již v době starověku. V roce 1889 Nicolierie izoloval tetanický toxin, který je zodpovědný za klinické projevy choroby a v roce 1894 Kitasato izoloval samotného původce [1].

Tetanický toxin je produktem anaerobní sporulující grampozitivní tyčinky *Clostridium tetani*. Vzhledem k schopnosti tvorby spor v aerobním prostředí je tento patogen odolný vůči vyschnutí a teplotě. V striktně anaerobním prostředí je vegetativní forma bakterie schopna

růstu a produkce dvou účinných toxinů – tetanolyzinu (ten však nemá na patogeni tetanu přímý vliv, umožňuje pouze průnik baterií do tkání) a tetanospasminu, jenž je zodpovědný za klasický projev tohoto onemocnění – spazmus kosterního svalstva [2]. Jedná se o polypeptid

o velikosti 151 kD skládající se ze tří částí, z nichž dvě jsou zodpovědné za průnik toxinu k cílovým místům a třetí je pak hlavní účinná složka [3]. Vstupní branou infekce je nejčastěji kontaminovaná rána, která především při zhmoždění zajišťuje optimální anaerobní prostředí pro množení vegetativních forem a produkci toxinu. Mezi další rizikové faktory infekce patří i užívání intravenózních drog (riziko kontaminace drogy) a popáleniny [4]. Do centrálního nervového systému se toxin dostává z periferních nervových zakončení retrográdním axonálním transportem. Cílovým místem působení toxinu jsou presynaptická zakončení zejména na úrovni míchy a mozkového kmene, kde blokuje uvolňování inhibičních mediátorů – kyseliny gama-aminomáselné (GABA) a glycinu, což má za následek trvalou aktivitu α motoneuronů a vznik svalových spasmů. Vlastní účinek neurotoxinu je nepřímý. V nervových zakončeních degraduje protein synaptobrevin, který je potřebný pro exocytózu sekrečních granul obsahujících GABA. Motoneurony tak zůstávají bez inhibičního vlivu a to má za následek vznik svalové rigidity a spasmů způsobených selháním inhibice reflexní odpovědi na příchozí podněty. Podobně dochází k postižení vegetativního systému v důsledku selhání inhibice uvolňování katecholaminů, což vede k řadě sympatotropních projevů [2]. Vazba toxinu je ireverzibilní a obnova nových presynaptických spojení vyžaduje přibližně dva až tři týdny [1].

Inkubační doba onemocnění se udává v dnech až týdnech (v závislosti na infekční dávce, místu poranění) přičemž byly popisovány i měsíce. Čím je však doba od nárůstu do vzniku prvních symptomů kratší, tím je prognóza onemocnění horší (v případě rozvoje symptomů do jednoho až dvou dnů od nákazy dosahuje mortalita až 100 %, pokud je toto období delší než 10 dnů, klesá na 35–45 %).

V některých případech mohou být před vznikem klasické symptomatologie pozorovány prodromy v podobě pocitu namoženého svalstva, neklidu, nespavosti či bolesti v ráně [3].

Obecně jsou rozlišovány čtyři základní formy tetanu: generalizovaný, lokalizovaný, cefalický a neonatální.

Generalizovaný tetanus je nejčastější forma onemocnění a je charakterizován narůstajícím svalovým tonem a vznikem generalizovaných křečí. Prvním sympto-

mem je obvykle zvýšené napětí žvýkačích svalstva – tzv. trismus. Postupně pak dochází ke spazmu hltanu projevujícím se dysfagií, tuhosti svalstva šíje, ramen a především mimického svalstva – obraz risus sardonius. Následně jsou postiženy kosterní a paravertebrální svalové skupiny s projevy generalizovaných tonicko-klonických křečí vedoucích k charakteristickému postavení trupu – opisthotonus. Svalové kontrakce jsou velmi bolestivé a k jejich vyvolání mohou vést i ty nejmenší podněty, jakými jsou zvuk, dotek či závan vzduchu v místnosti, pacient je navíc po celou dobu onemocnění plně při vědomí. Síla kontrakcí je mnohdy taková, že vede i ke vzniku kompresivních fraktur obratlů, rupturám šlach a rabdomyolýze s následným renálním selháváním. Frekvence spasmů se postupně zvyšuje a jejich trvání prodlužuje. V důsledku spazmu laryngu se rozvíjí respirační nedostatečnost. Vegetativní nestabilita se projevuje jen několik dní od začátku prvních klinických symptomů – hypertenze/hypotenze, tachykardie/bradykardie, hyperpyrexie, zvýšené pocení, periferní vazokonstrikce. Onemocnění se často komplikuje rozvojem bronchopneumonie, močové infekce, ileózním stavem, renálním selháváním. Čím je doba nástupu generalizovaných křečí od prvních projevů kratší, tím je prognóza pacienta nepříznivější [1–3].

Pokud dochází ke svalovým spasmům pouze určité svalové skupiny (zejména v okolí vstupní rány), pak hovoříme o lokalizovaném tetanu. Jedná se o méně častou formu, která může být mírná, perzistující a mnohdy spontánně regreduje. Zhruba u jednoho procenta případů může dojít ke generalizaci onemocnění.

Cefalický tetanus je pak lokalizovanou formou tetanu s postižením hlavových nervů. Klinicky se projevuje postižením mimického svalstva a III., IV., VI. a XII. hlavového nervu. Vstupní bránu infekce představuje rána na hlavě, ale i zánět středouší.

V rozvojových zemích pak má stále vysokou incidenci a mortalitu čtvrtá forma tetanu – neonatální tetanus. Vstupní branou je zde kontaminovaný pupeční pahýl v důsledku nedostatečné hygieny v časně poporodní době. První symptomy se objevují asi 5–15 hod po narození a zpočátku se jedná o povšechnou svalovou slabost, nedostatečné sání, horečku. Svalové

křeče se objevují až později. Letalita této formy je vysoká (kolem 70 %) a nepříznivými faktory jsou stáří do 10 dnů života, horečka trvající déle než pět dní a přítomnost risus sardonius. Příčinou smrti je zpravidla apnoe [1,2,4].

Kazuistika

V srpnu 2011 byl na Kliniku infekčních chorob (KICH) FN Brno přeložen z neurologického oddělení Vojenské nemocnice Brno 96letý pacient pro podezření na generalizovaný tetanus.

Na neurologickém pracovišti byl postižený hospitalizován k došetření dva dny trvajících polykacích potíží a bolestivosti šíjového svalstva.

Den před přijetím na lůžko byl pacient vyšetřen na interním pracovišti, kde bylo provedeno otorinolaryngologické vyšetření bez nálezů objektivní příčiny polykacích obtíží a neurologické vyšetření, na jehož základě byl stav uzavřen jako vertebrogenní etiologie potíží s doporučením nesteroidních antiflogistik a myorelaxans.

V objektivním nálezu při přijetí dominovala porucha polykání, huhňavá řeč a hrubá porucha dynamiky krční páteře. Vstupní laboratorní vyšetření bylo bez pozoruhodností (sodík 137,0 mmol/l, draslík 4,2 mmol/l, chloridy 96,8 mmol/l, urea 7,3 mmol/l, kreatinin 105,5 μ mol/l, celkový bilirubin a aminotransferázy v normě, C reaktivní protein (CRP) 22,6 mg/l, krevní obraz bez leukocytózy, hemoglobin 122 g/l, trombocyty $496 \times 10^9/l$). CT vyšetření mozku prokázalo pouze mozkovou atrofii odpovídající věku pacienta a na rentgenu krční páteře byly popsány degenerativní změny.

Druhý den hospitalizace však u pacienta dochází k progresi stavu s rozvojem respirační tísně a nutnosti umělé plicní ventilace (UPV). Pacient byl přeložen na lůžko intenzivní péče (JIP) a byla provedena lumbální punkce k vyloučení neuroinfektu. Likvorologický nálezn byl ale negativní (mononukleární 0,3/ μ l, polynukleární 0,0/ μ l, celková bílkovina 0,7 g/l). Během pobytu na JIP začíná v neurologickém obraze pacienta dominovat těžké strnutí šíje, trismus a objevuje se obraz risus sardonius. Postupně se také rozvíjí i hypertonus končetinového a zádového svalstva.

Klinický obraz byl konzultován s konziliárním lékařem KICH. Vzhledem k trofickému defektu na levé patě při velmi

pravděpodobně absenci přeočkování proti tetanu (dle dcery poslední revakcinace před mnoha lety) byl pacient indikován k překladu na JIP KICH pro vysoce suspektní diagnózu generalizovaného tetanu.

Při přijetí na lůžko KICH byl pacient analgosedován (sufentanyl + midazolam) s nutností UPV. Objektivně byly stále známky výrazné opozice šíje, postižení mimického svalstva již nebylo pozorováno. Ihned po přijetí byl pacientovi aplikován tetanický imunoglobulin (TETA-BULIN 3 000 IU i.m.) a zahájena aktivní imunizace podáním tetanického anatoxinu (TETAVAX 0,5 ml i.m.). Současně byla nasazena cílená antibiotická terapie (ATB) metronidazolem v dávce 500 mg každých 8 hod i.v. Od počátku hospitalizace na našem lůžku u pacienta dominovala vegetativní nestabilita s nutností kontinuální podpory oběhu katecholaminů. Hypertonus a křeče kosterního svalstva byly tlumeny jak aplikací benzodiazepinů (midazolam), tak kontinuální aplikací 20% $MgSO_4$ (v dávce 4 ml/hod). Čtvrtý den od přijetí dochází k rozvoji klinického obrazu levostranné bronchopneumonie (vzestup CRP na 130 mg/l). Po odběru biologických materiálů byla zahájena empirická ATB terapie – cefotaxim 1 g po 6 hod i.v. Kultivačně z endotracheální aspirátu byl posléze prokázán *Staphylococcus aureus* a ATB terapie byla cíleně změněna na oxacilin (2 g po 6 hod i.v.), následně ciprofloxacin (400 mg každých 12 hod). Jako další komplikace se u pacienta objevuje krvácení z dutiny ústní, pro které byly podávány mražené plazmy a krevní deriváty.

Následně dochází k progresi stavu, rozvoji renální insuficience (postupný vzestup hladiny sérového kreatininu ze 100 až na 577 $\mu\text{mol/l}$). Postupné navyšování dávek katecholaminů však nevede ke zlepšení diurézy, rozvíjí se anasarka a oligurie až anurie. Přes veškerou dosavadní terapii pacient 14. den hospitalizace umírá v důsledku kardiálního selhání s obrazem refrakterní hypotenze s renálním selháním, což bylo potvrzeno následně provedenou pitvou.

Kromě klinických projevů podpořila diagnózu generalizovaného tetanu přítomnost otevřeného defektu na levé patě, rodinou potvrzená opakovaná zahradnická činnost pacienta a nulová hladina protilátek proti tetanu v séru pacienta.

Diskuze

Jelikož izolace patogenu je obtížná a neexistují žádné laboratorní charakteristiky tohoto onemocnění, je diagnóza tetanu čistě klinická. Opírá se o anamnézu poranění, případně zánětu středouší, i.v. aplikaci drog a klinické projevy. Laboratorní vyšetření neodhalí významnější patologii a vyšetření likvoru je taktéž negativní. Sérologické vyšetření prokáže pouze protilátky vzniklé po vakcinaci a negativní nález onemocnění nepotvrzuje, pouze nevylučuje.

Elektromyografické vyšetření v průběhu svalového spazmu taktéž nemá charakteristické rysy [2,5].

Jako rychlý orientační test je možno použít metodu, kterou publikovali indiští lékaři Apte a Karnad: „test ústní špachtlí“, při němž je špachtle vsunuta do úst, a jestliže dojde při kontaktu s patrovými oblouky pouze k vyvolání dávivého reflexu, pak je test negativní. Pokud však pacient předmět skousne v důsledku reflexního spazmu maseterových svalů, je test pozitivní. Autoři této studie udávají senzitivitu až 94 % a specifitu dokonce 100 % [6].

Diferenciální diagnostika tetanu zahrnuje para- a retrofaryngeální absces, zubní infekce, neuroinfekt, dislokaci spodní čelisti, hypokalcemii, účinky drog, otravy (zejména otravu strychninem), náhlou příhodu břišní, v rizikových oblastech i vzteklinu [5].

Terapie tetanu vyžaduje především rychlost zásahu a vybavení intenzivní péče s možností UPV. Hlavními cíli terapie tetanu jsou:

1. neutralizace ještě nenavázaného toxinu;
2. zabránění další produkci toxinu;
3. kontrola svalových spasmů;
4. ovlivnění vegetativní nestability;
5. terapie komplikací a
6. podpůrná léčba.

Podání tetanického imunoglobulinu k inaktivaci toxinu by mělo být co nejdříve od nástupu symptomů, tzn. dokud se všechny toxin nenaváže na cílové receptory. K užití je jak zvířecí, tak lidský preparát. Výhodou lidského je nejen větší bezpečnost, ale i delší biologický poločas (24–31 dní, u zvířecího pak pouze dva dny). Terapeutická dávka tetanického humánního imunoglobulinu je 3 000–6 000 IU (dle váhy pacienta a doporučení výrobce) apli-

kovaných intramuskulárně. Lokální aplikace v místě rány nepřináší významnější benefit a také intratékální aplikace prováděná v minulosti se ukázala neúčinná. Při onemocnění nedochází k ovlivnění imunitní odpovědi organismu, proto se ihned po podání imunoglobulinu doporučuje zahájit i aktivní imunizaci ve standardní dávce 0,5 ml tetanického anatoxinu intramuskulárně (vakcínu je ale nutno aplikovat na kontralaterální straně těla, aby nedošlo k její neutralizaci aplikovaným imunoglobulinem) [1–4].

V eradikaci bakterií produkujících toxin je na prvním místě především důkladné mechanické očištění rány se zajištěním dostatečné oxygenace tkání. Chirurgická rána se nikdy neuzavírá. I když je o významu ATB v terapii tetanu stále diskutováno, patří jejich podávání mezi základní léčebná opatření. Přestože je citlivost *C. tetani* vůči penicilinu in vitro i in vivo dobrá, je doporučováno spíše využití metronidazolu, neboť jeho užití ve srovnávacích studiích přineslo lepší výsledky. Metronidazol vykazuje lepší průnik do tkání, penicilin naopak může nepříznivě ovlivňovat průběh onemocnění, jelikož působí jako centrální antagonist GABA. Celková doba podávání ATB je doporučována 7–10 dní. Lokální ATB aplikace na pupeční pahýl snižuje riziko neonatálního tetanu (zvýšené riziko v rozvojových zemích) [1,2,7].

Důležitým terapeutickým cílem je hlavně ovlivnění svalových křečí, které nejen negativně ovlivňují respirační funkce, ale vedou i k vyčerpání nemocného a zvyšují riziko sekundárních infekčních komplikací (např. aspirace žaludečního obsahu). Hlavním farmakologickým prostředkem jsou benzodiazepiny. Snižují jak pohotovost ke křečím, tak je i popiso- van jejich pozitivní účinek na vegetativní nestabilitu. Nevýhodou je však útlum dýchání a prolongovaný účinek při užití vyšších dávek. Pokud je účinek sedace nedostačující, je možno použít i periferní myorelaxancia, jako např. pancuronium (při jeho užití ale může dojít k prohloubení vegetativní nestability) či vecuronium (nevlivňuje kardiovaskulární funkce, má však kratší dobu účinku). Také bylo zkoušeno podávání baklofenu jakožto agonisty GABA receptorů. Příznivý účinek v terapii tetanických křečí byl pozorován při podávání magnezia, které antagonizuje účinek kalcia při nervosvalovém přenosu. Optimální je jeho kontinuální apli-

kace s dosažením sérových koncentrací 2–4 mmol/l. Sekundárně navozená hypokalcemie se upravuje do dvou až tří dnů od ukončení terapie magnezium. Nevýhodou je nevhodnost podávání při renální insuficienci, která je však častou komplikací tetanu [1,8,9].

Mimo terapii křečí má magnezium také významný potenciál v působení na autonomní deregulaci. Dále jsou k dispozici betablokátory (např. labetalol), clonidin či morfin, jehož podávání nejen působí sedativně, ale i snižuje střední arteriální tlak, srdeční frekvenci a systémovou vasikulární rezistenci bez ovlivnění srdečního výdeje [1,4,10].

Důležitou součástí komplexní terapie tetanu je podpůrná léčba, která zahrnuje jak UPV, terapii sekundárních infekcí, komplikací a dostatečnou nutriční podporu, tak i snahu eliminovat podněty zvyšující pohotovost ke křečím (dříve doporučovaná izolace pacienta v zatemněné tiché místnosti je dnes již nahrazována důkladnou analgosedací). Při UPV je pak vhodnější zajištění dýchacích cest prostřednictvím tracheostomické kanyly

pro menší stimulaci vedoucí k vyvolávání svalových kontrakcí.

Závěr

Tetanus je v první řadě preventabilní onemocnění. Již od 20. let 20. století je dostupná vakcinace – tetanický anatoxin. Pravidelné očkování proti tetanu je v České republice zahrnuto do očkovacího kalendáře již od devátého týdne života, kdy je součástí hexavakcí. K dosažení účinné imunizace je však nutné pravidelné přeočkování, které je potřeba v dospělém věku absolvovat v 10- až 15letých intervalech. V dospělosti je toto očkování sice plně hrazené ze zdravotního pojištění, je ale pouze doporučené, nikoliv povinné (pacient je povinen si termín přeočkování hlídat sám). Navíc funkce očkovacích kalendářů je v dospělosti opomíjena. Dřívější zápisy do občanského průkazu jsou již také minulostí. S velkou pravděpodobností se tedy v budoucnu budeme setkávat se stále větším počtem jedinců s neúčinnou vakcinací a na možnost klinických projevů tetanu budeme muset pomýšlet zřejmě častěji.

Literatura

1. Bhatia R, Prabhakar S, Grover VK. Tetanus. *Neurol India* 2002; 50(4): 398–407.
2. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. New York: Churchill Livingstone 2009: 3091–3096.
3. Beneš J. *Infekční lékařství*. 1st ed. Praha: Galén 2009: 275–276.
4. Srigley JA, Haider S, Johnstone J. A lethal case of generalized tetanus. *CMAJ* 2011; 183(9): 1045–1048.
5. Aydin-Teke T, Bayhan GI, Afsarlar CE, Oz FN, Akaşel AR, Tanir G. A report of two pediatric tetanus cases. *Turk J Pediatr* 2011; 53(4): 437–440.
6. Apte NM, Karnad DR. Short report: the spatula test: a simple bedside test to diagnose tetanus. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 53(4): 386–387.
7. Ahmadsyah I, Salim A. Treatment of tetanus: an open study to compare the efficacy of procaine penicillin and metronidazole. *Br Med J* 1985; 291(6496): 648–650.
8. Attygalle D, Rodrigo N. Magnesium as first line therapy in the management of tetanus: a prospective study of 40 patients. *Anaesthesia* 2002; 57(8): 811–817.
9. Ali G, Kamal M, Khan AN. Comparison of the efficacy of magnesium sulphate and diazepam in the control of tetanus spasm. *JPMI* 2011; 25(2): 106–110.
10. Reddy VG. Pharmacotherapy of tetanus – a review. *Middle East J Anesthesiol* 2002; 16(4): 419–442.

Sekce pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy při ČNS
Společnost pro studium a léčbu bolesti

www.ta-service.cz/bolest2013

pořádají

VII. sympozium o léčbě bolesti s mezinárodní účastí

10. - 11. května 2013

Kongresové centrum hotelu Voroněž I v Brně

Hlavní témata

1. Chronická migréna
2. Centrální neuropatická bolest (bolest po poranění míchy, po cévních mozkových příhodách)
3. Periferní neuropatická bolest
4. Chronická poúrazová bolest
5. Chronická pooperační bolest
6. Kazuistiky a originální sdělení
7. Varia



Registrační on-line formulář k aktivní i pasivní účasti včetně informací o platbách a ubytování naleznete na webových stránkách www.ta-service.cz/bolest2013.

Organizační sekretariát

TA-SERVICE s.r.o., Hlinky 48, 603 00 Brno
Tel./fax +420 543 211 134

Kontakt: Ing. Hana Bezděková, Mgr. Ivana Tarabová
Email: bezdekova@ta-service.cz, conference@ta-service.cz