

## Intoxicația cu stricnină

Dan Marinescu<sup>1\*</sup>, Andrea Mitescu<sup>1\*</sup>, Bogdan Oprîță<sup>1\*</sup>, Radu Macovei<sup>2</sup>, Simona Chirvase<sup>1†</sup>, Bassam Sabha<sup>1‡</sup>, Violeta Nedelcu<sup>1‡</sup>, Ioana Mihai<sup>1‡</sup>, Iulia Fazacaș<sup>1†</sup>, Daniel Danu<sup>1†</sup>, Atena Dana Postole-Gabor<sup>1†</sup>

### Rezumat

Este prezentat cazul unui bărbat de 28 de ani care ajunge la spital la trei ore și jumătate de la ingerarea unei cantități neprecizate dintr-o soluție care conținea stricnină. Simptomele constând în spasme musculare au apărut la câteva minute după ingerarea toxicului și au devenit violente cu pacient în opistotonus în momentul prezentării în Departamentul de Urgențe Majore. Diagnosticul pozitiv a fost pus prin detectarea stricninei în probele de urină. Tratamentul cu diazepam a fost eficient și pacientul a fost externat după 72 de ore. Este prezentată și o trecere în revistă a principalelor informații despre proprietățile chimice, mecanismul de acțiune al stricninei, intoxicația cu stricnină și tratamentul ei deoarece acest tip de intoxicație este rar întâlnit și poate avea consecințe fatale.

(Revista de Medicină de Urgență, Vol. 5, Nr. 1: 12-17)

#### Cuvinte cheie

stricnină, antagonist al glicinei, convulsii, tratament.

### Abstract

A 28-year-old man presented at three hours and half after ingestion of unknown amount of strychnine solution. Symptoms consisting in muscle spasms developed after few minutes after the ingestion and became violent with patients in opistotonus at the presentation in Emergency Department. Diagnosis was positive after detection of strychnine in urine samples. The treatment with diazepam was succesful and patient was discharged after 72 hours. A review regarding chemical properties, mechanisms of action of strychnine, poisoning and management is presented because of potential lethality and low frequency of this poisoning.

#### Key words

strychnine, glycine antagonist, convulsions, management.

### Introducere

Stricnina este un alcaloid natural obținut din semințele arbuștilor din speciile *Strychnos nux-vomica* și *S. ignatii* care

se găsesc în flora spontană a Asiei, în special India și Myanmar, dar și în Sudan și țările adiacente lui din Africa centrală și de nord [1, 2]. A fost introdusă ca rodenticid în secolul XVI în Germania (1540), sau pentru a împiedica răspândirea rabiei [3]. Trei secole mai târziu, în 1851, în acțiunea de „pacificare” a triburilor de amerindieni, coloniștii americani semnează un acord de pace cu tribul Shasta și oferă acestora la petrecerea dată în onoarea evenimentului carne tratată cu stricnină rezultând 4000 de morți în rândul băștinașilor [4].

În ciuda toxicității sale a fost larg răspândită în practica medicală și încă se mai folosește până în zilele noastre, în componența unor remedii tradiționale din Asia, deși medicina alopata nu a găsit dovezi ale utilității sale. În secolul XIX era folosită pentru o gama foarte largă de afecțiuni: stimulator al tractului digestiv, aperitiv, digestiv, în dispepsii, prurit, insuficiență cardiacă, stimulator al tonusului muscular, stimulator în stările de șoc (inclusiv postchirurgical), antidot în supradoze cu narcotice, cloralhidrat sau clorofom, intoxicație cronică cu plumb, mușcătura unor șerpi veninoși [5, 6]. Medicul personal al lui Hitler – a administrat acestuia stricnină în încercarea de a-i trata boala Parkinson [7].

Deși literatura alopata îi neagă în cvasitotalitate efectele benefice, există și excepții remarcabile prin singularitatea lor. Astfel, unii autori francezi argumentează într-un material recent că datorită efectului stimulator la nivel bulbar se produce stimularea respirației, hipertensiune (centrii vasomotori) și bradicardie (centrul cardiomoderator), efecte care s-ar datora antagonizării receptorilor pentru glicină. Datorită efectelor stimuloare mai sus descrise, stricnina s-ar utiliza ca psiho-analeptic, antiastenic, fiind folosit și de sportivi [8], însă aceste utilizări sunt complet nerecomandate și probabil țin mai mult de domeniul istoriei.

Cu toate că în anii 50 stricnina era considerată una din principalele cauze ale deceselor ce urmau ingestiei accidentale de medicamente la copii sub cinci ani [9], în 1973 în SUA se găseau încă pe piață cel puțin nouă preparate „tonice” care conțineau stricnină [10], iar în 1982 sunt inventariate 41 de produse pentru uz uman [6].

În prezent, intoxicațiile cu stricnină sunt rezultatul intențiilor suicidale, homicidale și ingestiei accidentale (tablete la copii sau în urma contrafacerii unor droguri ca heroina, cocaina sau amfetamine) [11, 12].

<sup>1</sup> UPU – SMURD, Spitalul Clinic de Urgență București, Calea Floreasca Nr. 8, sector 1 București.

<sup>2</sup> Profesor Doctor, Medic primar ATI, Secția II ATI – Toxicologie, Spitalul Clinic de Urgență București.

\* medic primar de medicină de urgență

‡ medic specialist de medicină de urgență

† medic rezident de medicină de urgență

Autor pentru corespondență Dan Marinescu, UPU–SMURD, Spitalul Clinic de Urgență București, Calea Floreasca Nr. 8, sector 1 București, e-mail: danvmarinescu@gmail.com

Primit la redacție: 10.02.2009

Acceptat pentru publicare: 20.05.2009

## Proprietăți chimice și mecanismul de acțiune

Stricnina este o substanță incoloră, inodoră, cu gust amar, care se dizolvă în medii acide, dar este puțin solubilă în apă sau solvenți organici [1].

Doza letală la om variază între 50–100 mg, dar sunt descrise supraviețuiri și după ingerarea a 15 g de stricnină.

Se absoarbe rapid din tractul digestiv, dar se poate absorbi și prin inhalație sau prin pielea intactă dacă se găsește în soluție alcalină unde este neionizată [6]. Se leagă slab de proteinele plasmatică, iar volumul său de distribuție este de 13 l/Kg.

Observându-se simptomatologia de origine spinală a intoxicației cu stricnină, în secolul XIX mai multe teorii au încercat să explice mecanismul său de acțiune. Astfel, erau luate în considerare: modificări structurale și electrice (Müller și Magendie), alterarea ratei de transmisie a stimulilor de la o celulă la alta (Brunton), creșterea excesivă a excitabilității reflexe a centrilor bulbo-medulari (Brown-Sequard) [13].

Toate aceste teorii și observații sunt fiecare parte a unui mecanism complex ce a putut fi lămurit abia începând cu anii '60, când s-a descoperit proprietatea glicinei de a produce hiperpolarizare postsinaptică [14] fapt legat de acțiunea excitatorie a stricninei prin depresia inhibiției. Astfel s-a conturat ideea că glicina este un neurotransmițător cu rol inhibitor care se găsește în cantități mai mari în măduva spinării decât în regiunile suprspinale [14].

Efectele stricninei păreau a se datora unui mecanism nicotinic presinaptic de blocare a eliberării de acetilcolină din ganglionii simpatici și celulele cromafine ale medulo-suprarenalei, însă aceste mecanisme descrise *in vitro* apar la concentrații ale stricninei mult mai mari decât cele la care apar efectele excitatorii, iar faptul că poate acționa și în SNC, unde receptorii pentru glicină sunt rari, a sugerat existența altor mecanisme [15]. Prin urmare, ultimele date sugerează că glicina joacă un rol de neurotransmițător cu dublă funcție. Astfel, glicina este eliberată ca neurotransmițător inhibitor în măduva spinării și trunchiul cerebral, în timp ce în rest acționează ca un potent coagonist al L-glutamatului la nivelul receptorului N-Metil-D-Aspartat [16, 17]. Glicina își exercită efectul inhibitor prin deschiderea unui canal de clor, creșterea influxului de clor în celulă și, în final, inhibiție prin hiperpolarizare [18].

Glicina și stricnina acționează competitiv pe canalul de clor glicinergeric [18], pe când toxinele tetanice blochează preferențial sinapsele inhibitorii (GABA – ergice și glicinergerice) aferente motoneuronilor din măduva spinării și trunchiul cerebral [19].

Receptorii pentru stricnină se găsesc în mari cantități în măduva spinării (distribuiți relativ difuz în substanța cenușie) și bulb, și în cantități mici în punte, talamus și hipotalamus, virtual absenți în structurile nervoase superioare celor descrise [18].

Modularea activității motorii se face, între altele, prin acțiunea inhibitorie a celulelor Renshaw asupra  $\alpha$ -motoneuronilor din regiunea ventromedială a coarnelor ventrale ale măduvei spinării [20, 21]. Celulele Renshaw își exercită acțiunea inhibitorie prin eliberarea de glicină [22], care este antagonizată competitiv de către stricnină [23].

Stricnina împiedică prinderea glicinei pe receptorii specifici în sinapsele inhibitorii în special la nivelul coarnelor anterioare ale măduvei [24]. Pierderea inhibiției la nivel postsinaptic duce la activitate excesivă a motoneuronului, rezultând convulsii. Absența reflexelor inhibitorii la nivel superior celui medular duce la răspuns exagerat la stimuli diverși (vizuali, auditivi, tactili), care conduc la convulsii generalizate.

Exacerbarea unor senzații (tactile, auditive, olfactive) este explicată de unii autori prin aceeași acțiune excitatorie la nivel bulbar [24]. Sistemele neuronale cărora le lipsesc fibre sinaptice specifice inhibitorii nu sunt excitate după administrarea de stricnină, ceea ce explică de ce sistemele cardiovascular și gastrointestinal nu sunt afectate direct de către aceasta [25].

## Clinica

Manifestările clinice ale intoxicației cu stricnină pot fi precedate de un stadiu prodromal. Debutul acestuia apare cu o durată variabilă în funcție de calea prin care toxicul pătrunde în organism: 5 minute după inhalare sau administrare intravenoasă [26], 15–30 de minute după ingestie sau chiar până la 15 ore în cazul expunerii topice (contact cu pielea) [27].

Dintre simptomele stadiului prodromal, amintim senzația de frică, neliniștea, o ascuțire a stării de vigilitate, inclusiv a senzațiilor auditive, vizuale și tactile, hiperreflexie, rigiditatea musculaturii feței și membrelor inferioare, transpirații reci, reacții alergice cutanate, în timp ce vărsăturile sunt neobișnuite [1].

## Stadiul clinic propriu-zis

Manifestările caracteristice sunt convulsiile violente și repetitive cu stare de conștiență păstrată [6, 1]. Durata acestor convulsii variază între 30 de secunde și două minute, ele fiind declanșate de diverși stimuli chiar și de intensități foarte mici. Convulsiile sunt clonice la început, apoi devin tetanice. Contractia musculaturii faciale duce la trismus și *risus sardonius*, în timp ce ochii sunt ficși și protruzionați, putând apărea midriază, proptoză, nistagmus și devieri oculare conjugate sau disociate [6, 1]. În timpul convulsiilor pacientul se postează în opistotonus datorită contractiilor musculaturii gâtului și spatelui, în timp ce membrele superioare sunt în flexie iar cele inferioare în extensie [6].

Respirația normală este împiedicată de contractiile tetanice ale diafragmei, musculaturii toracice și abdominale, ceea

ce duce la cianoză și hipoxie. Între convulsii apar perioade cu durată de 10–15 minute de relaxare totală a musculaturii, bolnavul putând să respire normal, ceea ce duce la dispariția cianozei. Pacientul este extrem de anxios deoarece rămâne conștient pe perioada convulsiilor care sunt foarte dureroase. Starea de conștiență se menține până când apar complicațiile metabolice [6].

Se citează între 1 și 10 atacuri, frecvența și intensitatea atacurilor crește, fiind rare cazurile când pacientul supraviețuiește celui de-al cincilea atac fără tratament, moartea survenind ca urmare a stopului respirator [1, 6]. Decesul poate surveni și în timp foarte scurt de la administrarea stricninei dacă doza este foarte mare, astfel că majoritatea deceselor se produc înainte ca pacientul să ajungă la un spital [11]. Astfel se citează cazul unui farmacist care a ingerat o cantitate de aproximativ 53 de grame de stricnină și care a decedat la 18 minute după ingestie [28].

Prognosticul este influențat de durată și intensitatea convulsiilor, se consideră că, dacă pacientul supraviețuiește după primele 6 ore, prognosticul este favorabil [6].

Perioada de stare este însoțită și de dureri abdominale și vărsături [1].

Din punct de vedere cardiovascular, se poate întâlni hipotensiune arterială și tahicardie sau bradicardie. Hipertermia este destul de frecventă, se pot atinge valori de până la 43 °C.

Ca urmare a acestor manifestări clinice, apar o serie de complicații, cum ar fi rhabdomicoliza, acidoza metabolică și respiratorie, insuficiența renală acută cauzată de mioglobinurie. Dintre modificările constantelor de laborator, se întâlnesc acidoza lactică, hiperpotasemie, creșterea nivelurilor de LDH și CPK. Hipoxia și hipertermia duc la leziuni cerebrale anoxice. Insuficiența multiplă de organe este de asemenea cauzată de hipertermie, pneumonia de aspirație sau pancreatită [6, 1]. Toate aceste complicații pot duce la decesul tardiv.

### Diagnostic pozitiv

La pacienții cu anamneză sugestivă și clinica descrisă se caută elemente paraclinice care pot susține diagnosticul. Astfel, se găsește acidoză metabolică și respiratorie cu niveluri crescute ale lactatului seric. Mioglobinuria, hiperpotasemia și insuficiența renală acută sunt de asemenea întâlnite. Stresul poate induce la acești pacienți leucocitoză, creșterea transaminazelor, hipernatremie, hipopotasemie și hipocalcemie [1].

### Diagnosticul de certitudine

Este pus prin identificarea stricninei în lichidele biologice. În acest scop se folosesc mai multe metode: cromatografie, spectrometrie UV, reacție colorimetrică simplă, cromatografie în gaz cuplată cu spectrofotometrie de masă.

Studiile postmortem au arătat concentrații mult mai mari în bilă și ficat decât cele serice [11]. Nivelul seric al stricninei nu se corelează cu prognosticul [6, 1]. Cea mai mare concentrație serică de stricnină la o persoană supraviețuitoare este de 4,73 mg / l [11].

Eliminarea și metabolismul stricninei sunt puțin cunoscute. Din studiile experimentale a rezultat că stricnina este metabolizată în ficat de către enzimele microzomale ale citocromului P<sub>450</sub>, iar 30 % se elimină nemodificată în urină [11]. Eliminarea se face după o cinetică de ordinul 1 [11].

### Diagnostic diferențial

Se face cu toate condițiile patogene care produc convulsii sau mioclonii: epilepsie, tetanos, meningită, rabie, supradoză de fenotiazine, cocaină, fenciclidină, expunere la hidrocarburi clorurate, izoniazidă, cianuri și organofosfați [1]. Se mai face diagnosticul cu stările care asociază reacții musculare distonice: sindrom serotoninergic, sindrom neuroleptic malign și hipertermie malignă [6].

### Tratament

Stricnina nu are un antidot specific, tratamentul fiind simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

Pentru a preveni declanșarea atacurilor de convulsii, pacientul trebuie ferit de stimuli auditivi și vizuali, de aceea se mută într-o cameră întunecoasă unde este liniște. Inducerea vărsăturilor este total contraindicată [6] deoarece poate duce la asfixie [1]. Datorită absorbției gastrice rapide a stricninei din stomac se întâmplă rar ca pacientul să ajungă în timp util, astfel încât decontaminarea gastrică să se justifice. Lavajul gastric este indicat numai după sedare, curarizare și intubație orotraheală [6]. În anii '80 încă se mai practica după lavajul gastric administrarea unei soluții de permanganat de potasiu în diluție 1: 5000. Se considera că prin proprietățile oxidante ale permanganatului o parte din stricnină era degradată [25]. După lavajul gastric se indică administrarea de cărbune activat [25, 1].

**Controlul convulsiilor** este primul și cel mai important obiectiv urmărit. Este o intervenție salvatoare de viață, având în vedere violența și amplitudinea acestora. De elecție sunt benzodiazepinele care acționează prin antagonizarea GABA, ceea ce duce la creșterea neurotransmiterii inhibitorii de la măduvă la cortex [6]. Cele mai bune rezultate se obțin prin administrarea intravenoasă de diazepam în bolusuri de 2,5 mg [29, 25], sau 10 mg [12] în fiecare oră, sau administrare continuă cu ajutorul injectomatului care asigură concentrații sangvine constante. Diazepamul are ca efect advers depri-marea respirației, ceea ce poate fi periculos la pacienții cu acidoză metabolică severă, unde hiperventilația este un important mecanism compensator [25]. Dacă doza de diazepam

necesară controlului convulsiilor deprimă marcat respirația, pacientul se curarizează și se ventilează mecanic.

Deoarece mecanismul de producere a convulsiilor este unul subcortical (reflexe ce se închid în măduvă), nu se justifică folosirea unor substanțe anticonvulsivante care acționează prin acțiunea asupra canalelor de sodiu la nivelul neuronilor corticali, cum ar fi fenitoina.

O alternativă este folosirea barbituricelor [30]. În caz de eșec, pacientul se curarizează cu o curară nedepolarizantă (pancuroniū sau vecuroniū) [11, 3].

**Hipertermia** se tratează activ prin răcire activă (pături de răcire, pulverizare de apă sau imersie în apă rece) sau administrare de dantrolen în cazurile severe [1]. Utilizarea de dantrolen se bazează pe efectul său de inhibare a cuplării dintre excitație și contracție dependente de calciu prin scăderea eliberării de calciu din reticulul sarcoplasmic către citosol [31], astfel scade producerea de căldură, dar și rbdomioliza.

Monitorizarea atentă este necesară pentru corectarea adecvată a unor complicații ce însoțesc frecvent acest tip de intoxicație: rbdomioliza, mioglobinuria și acidoza metabolică. În acest sens este utilă monitorizarea pentru 24–48 de ore a pH, LDH, CPK, ALT și mioglobina urinară. Acidoza metabolică poate fi severă și se caracterizează prin niveluri crescute de lactat. Au existat pacienți la care valoarea pH-ului a scăzut până la 6,51 și care au supraviețuit [11]. La pacienții cu valori mari ale lactatului nu este necesară o corectare completă a deficitului de bicarbonat, care se generează prin metabolizarea lactatului [25].

Tratamentul agresiv cu fluide minimalizează efectele mioglobinuriei și ameliorează acidoza [3]. Se urmărește menținerea unei diureze mai mari de 1 ml/Kg și se poate folosi alcalinizarea urinei cu bicarbonat de sodiu pentru a favoriza eliminarea mioglobinei și a împiedica precipitarea insuficienței renale acute [32]. În cazul apariției insuficienței renale acute, se poate folosi temporar dializa [6].

### Intoxicație cu stricnină – prezentare de caz

Un bărbat de 28 de ani este trimis la Unitatea de Primire a Urgențelor, prezentând accese de contracții musculare generalizate cu durata de 10-20 de secunde și agitație psihomotorie.

Pacientul a relatat că în urmă cu două ore și jumătate a ingerat circa 1500 ml de bere, apoi 100 ml de cafea. La câteva minute apare greață cu vărsături abundente și dureri abdominale, iar după o jumătate de oră începe să aibă contracturi musculare la nivelul tuturor membrelor și a musculaturii faciale. Se prezintă la camera de gardă a unui alt spital, unde se suspicionează fie o intoxicație cu o substanță neprecizată, fie tetanos. Aici i se administrează perfuzie cu glucoză 5 %, 1 g de calciu gluconic și câte o fiolă de vitamina B<sub>1</sub> și B<sub>6</sub>, și este trimis la Unitatea de Primire a Urgențelor a spitalului nostru.

Pacientul a prezentat în antecedentele sale sifilis tratat în urmă cu 2 ani și o internare în toxicologie pentru o ingestie voluntară polimedimentoasă în scop suicidal. Este fumător și afirmă consum moderat de etanol. Afirmă un șoc emoțional recent.

La prezentare, pacientul era cu starea generală alterată, agitat psihomotor, prezentând episoade violente de contractură musculară generalizată cu pacient în opistotonus, conștient între crize. În timpul crizelor datorită contracturii generalizate pacientul devenea cianotic, dar crizele nefiind de lungă durată, odată cu reluarea respirației, saturația parțială de oxigen depășea 95 %. Crizele de convulsii extrem de dureroase, pacientul fiind conștient, erau declanșate de stimuli tactili și auditivi de mică intensitate. Examenul clinic intercrizic este normal. Este conștient, fără redoare de ceafă, cu pupile izocore, intermediare, reflexe pupilare fotomotorii normale, fără deficite motorii sau tulburări de sensibilitate, cu reflexe cutanate plantare în flexie.

La nivelul policelui drept prezintă o plagă contuză neglijată terapeutic, fără administrare de antitoxină tetanică, nefiind vaccinat antitetanic în ultimii 5 ani. Este tahicardic, iar tensiunea arterială, saturația periferică de oxigen și temperatura sunt normale.

Examele de laborator la internare au arătat o leucocitoză de 11700 celule / μL cu 80 % neutrofile, glicemia, ureea creatinina, sodiul, potasiul serice, transaminazele și timpii coagulării fiind în limite normale. În departamentul de urgențe majore i s-au administrat doze fracționate de diazepam (câte 5 mg) pentru controlul crizelor convulsive, a fost hidratat cu soluție NaCl izotonă și s-a administrat penicilina G.

Consultul de boli interne opinează că pacientul are tulburări de comportament, dar suspicionează și tetanosul, iar consultul de STI recomandă un consult de boli infecțioase pentru confirmarea diagnosticului de tetanos.

Examenul toxicologic din sânge arată alcoolemie pozitivă, iar cel din urină arată prezența stricninei și a diazepamului.

Identificarea urinară a stricninei s-a realizat prin gaz cromatografie – GC cuplată cu spectrometria de masă – MS (GC/MS).

Metoda cuplajului gaz-cromatografie – spectrometrie de masă, aplicată în Laboratorul de Toxicologie Analitic al spitalului nostru, se realizează utilizând un sistem computerizat GC/MS Varian SATURN 2000: gaz-cromatograf Varian model STAR 3800 CX spectrometru de masă Varian SATURN 5 cu detector cu trapă ionică. Probele de urină sunt analizate utilizând extracția cu solvenți organici. Amestecul este centrifugat 3 min. cu 5000 rot/min; extractul este adus la sec și reluat cu volume mici din aceiași solvenți; se injectează 0,4 ml din reluat. Pentru controlul extracției a fost utilizat ca standard intern midazolamul (500 ml dintr-o soluție apoasă 1:20), o benzodiazepină nehalucigenă, al cărui timp de retenție este situat într-un domeniu diferit de cel al stricninei. S-au utilizat biblioteci de spectre Pflieger–Maurer–Weber (bibliotecă specializată pentru toxicologie), NIST 98 și Wiley 6.

Pacientul se internează în secția de toxicologie cu diagnosticul de intoxicație acută cu stricnină. Tratamentul este de susținere a funcțiilor vitale, controlul crizelor convulsive cu diazepam, hidratare, alcalinizarea urinei cu bicarbonat de sodiu, stimularea diurezei cu furosemid și monitorizare atentă. Pacientul nu dezvoltă nici o complicație, iar monitorizarea funcțiilor vitale și a parametrilor biochimici au arătat valori în limite normale. Evoluția este favorabilă cu dispariția crizelor convulsive și pacientul se externează după 72 de ore.

## Discuții

Mai multe probleme de diagnostic diferențial se impun în cazul acestui pacient.

La un pacient cu convulsii clonice determinate de stimuli externi variați, la care conștiința este păstrată, ne putem gândi la intoxicația cu stricnină, simptomatologia fiind destul de caracteristică, dar mai sunt câteva entități patologice care trebuie excluse. Astfel trebuie făcută diferența de tetanos, infecții ale sistemului nervos central, isterie și intoxicația cu fenotiazine. Tetanosul a fost sugerat în cazul acestui pacient și de plaga de la nivelul policelui drept, cu o vechime de câteva zile, care nu fusese decontaminată și nu se făcuse imunizare specifică cu anatoxină antitetanică, iar pacientul nu putea preciza dacă a fost imunizat în ultimii cinci ani. În infecția tetanică debutul este cu stare de neliniște și iritabilitate, trismusul apare ca prim simptom la o mare proporție de pacienți, în timp ce la alții există redoare de ceafă, rigiditate sau tulburări de deglutiție [33]. Episoadele convulsive, în schimb, nu pot fi diferențiate de cele produse în intoxicația cu stricnină, fiind de asemenea declanșate de o multitudine de stimuli banali, de la un zgomot, lumină până la manevrele obișnuite de îngrijire ale bolnavului [19]. De asemenea, în tetanos poate exista disfuncție a sistemului nervos autonom cu tahicardie și hipertensiune arterială, dar acestea apar de obicei la câteva zile după apariția spasmelor [33].

Dintre infecțiile sistemului nervos, rabia este cea care poate fi pusă în discuție și anume forma „furioasă”, nu cea paralytică, întâlnită la doar o cincime din pacienți. La pacientul nostru nu existau prodromul pseudogripal apărut la 2-10 zile postexpunere, hidrofobie, nici semne de afectare a trunchiului cerebral sau a nervilor cranieni [34], și nici istoric de contaminare de la animale posibil infectate cu virusul rabiei, ceea ce a exclus destul de ușor acest diagnostic.

Encefalitele virale, care sunt cele mai frecvente, pot fi însoțite de redoare de ceafă și convulsii. Ele debutează cu cefalee, febră, greață, alterarea conștiinței, tulburări de vorbire sau semne neurologice de focar și evoluează progresiv către stupor și comă [35]. Nici unul din aceste elemente nu se regăseau la pacientul nostru.

Intoxicația sau supradozajul de fenotiazine se diagnostichează prin prezența a trei din semnele descrise în criteriile Sternbach pentru sindromul serotoninergic (alterarea staturii mentale, agitație, mioclonii, hiperreflexie, diaforeză, frison, tremor, diaree, lipsa coordonării, febră) [36].

Intoxicația cu fenciclidină este polimorfă, cu agitație și confuzie. Rigiditatea musculară uneori acompaniată de mișcări ale membrilor și trismus poate precipita rabdomioliza și mioglobinurie [37].

În supradozele de cocaină pot apărea convulsii, iar rabdomioliza poate fi cauzată atât ca urmare a convulsiilor cât și datorită agitației, hiperpirexie, traumei sau ischemiei musculare prin vasospasm [38].

## Concluzii

Intoxicația cu stricnină este una rară, datorită faptului că aceasta nu mai este disponibilă nici în farmaciile veterinare, unde era vândută ca rodenticid și pentru exterminarea mamiferelor bolnave de rabie. Este o intoxicație potențial fatală, mai ales dacă dozele administrate sunt mari și dacă nu se administrează un tratament eficient pentru întreruperea crizelor convulsive.

Poate pune probleme de diagnostic diferențial mai ales în context clinic și epidemiologic specific, ca în cazul nostru, unde nu se putea exclude un tetanos de la început.

Tratamentul are ca prim obiectiv întreruperea convulsiilor cât mai rapid, aceasta fiind conduita salvatoare de viață în primele ore care sunt determinante pentru prognosticul bolnavului.

## Mulțumiri

Doamnei chimist Genica Caragea de la Laboratorul de Toxicologie Analitică al SCUB pentru furnizarea datelor despre metoda de cromatografie în gaz – GC cuplată cu spectrometria de masă – MS (GC/MS)

## Bibliografie

1. Makarovskiy I, Markel G, Hoffman A, Schein O, Brosh-Nissimov T, Tashma Z, Dushnitsky T, Eisenkraft A. Strychnine—a killer from the past. *Isr Med Assoc J*. 2008 Feb;10(2):142-5.
2. Iwu M. *Handbook of African medicinal plants*. Boca Raton, Florida, CRC Press, 1993: 245.
3. Ryan CJ, Anderson J. Case 12-2001: Strychnine poisoning. *N Engl J Med*. 2001 Nov 22;345(21):1577.
4. <http://www.kstrom.net/isk/stories/normtree.html> [accessed 15 november 2008, last updated 19 december 1995].

5. McGarry RC, McGarry P. Please pass the strychnine: the art of Victorian pharmacy. *CMAJ*. 2000 Feb 22;162(4):492.
6. Chan Y-C. Strychnine. In: Goldfrank L R, Flomenbau N E, Lewin N A, Howland M A, Hoffman R S, Nelson L S (authors) Goldfrank's toxicology emergencies, eighth edition, 2006, New York, Mc Graw Hill: 1492-1496.
7. Guerrero AL. [Parkinson's disease of Adolf Hitler and its influence in the development of World War Second] *Neurologia*. 2003 Mar;18(2):66-9. [Article in Spanish].
8. Arouko H, Baali S, Moret C. Fatal strychnine intoxication. A case report. *Ann Med Interne(Paris)*. 2002 Nov; 153(7 Suppl): 2S42-4.
9. Ross JR, Brown A. Poisonings common in children. *Can Med Assoc J*. 1951 Apr; 64(4):285-9.
10. Jackson G, Diggle G. Strychnine-containing tonics. *Br Med J*. 1973 Apr 21; 2(5859):176-7.
11. Wood D, Webster E, Martinez D, Dargan P, Jones A. Case report: Survival after deliberate strychnine self-poisoning, with toxicokinetic data. *Crit Care*. 2002 Oct; 6(5):456-9.
12. O'Callaghan WG, Joyce N, Counihan HE, Ward M, Lavelle P, O'Brien E. Unusual strychnine poisoning and its treatment: report of eight cases. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982 Aug 14; 285(6340):478.
13. Lovett RW. An Experimental Investigation of Strychnine Poisoning. *J Physiol*. 1888 Aug; 9(2-3): 99-111.
14. Larson AA, Beitz AJ. Glycine potentiates strychnine-induced convulsions: role of NMDA receptors. *J Neurosci*. 1988 Oct; 8(10):3822-6.
15. Matsubayashi H, Alkondon M, Pereira EF, Swanson KL, Albuquerque EX. Strychnine: a potent competitive antagonist of alpha-bungarotoxin-sensitive nicotinic acetylcholine receptors in rat hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998 Mar; 284(3): 904-13.
16. Danysz W, Parsons CG. Glycine and N-methyl-D-aspartate receptors: physiological significance and possible therapeutic applications. *Pharmacol Rev*. 1998 Dec; 50(4): 597-664.
17. Iversen L. Neurotransmitter transporters and their impact on the development of psychopharmacology. *Br J Pharmacol*. 2006 Jan; 147 Suppl 1: S82-8.
18. Lynch J W. Molecular Structure and Function of the Glycine Receptor Chloride Channel. *Physiol. Rev.*, 2004, 84: 1051-1095.
19. Thwaites CL. Tetanus. *Practical Neurology*, 2002, 3:130-7
20. Renshaw B Influence of the discharge of motoneurons upon excitation of neighboring motoneurons. *J Neurophysiol* , 1941, 4: 167-183.
21. Renshaw B. Central effects of centripetal impulses in axons of spinal ventral roots. *J Neurophysiol*, 1946, 9: 191-204.
22. Alvarez FJ, Fyffe RE. The continuing case for the Renshaw cell. *J Physiol*. 2007 Oct 1; 584(Pt 1): 31-45.
23. Gundlach AL. Disorder of the inhibitory glycine receptor: inherited myoclonus in Poll Hereford calves. *FASEB J*. 1990 Jul; 4(10): 2761-6.
24. Burn DJ, Tomson CR, Seviour J, Dale G. Strychnine poisoning as an unusual cause of convulsions. *Postgrade Med J*. 1989 Aug;65(766): 563-4.
25. Lambert JR, Byrick RJ, Hammeke MD. Management of acute strychnine poisoning. *Can Med Assoc J*. 1981 May 15; 124(10):1268-70.
26. Starretz-Hacham O, Sofer S, Lifshitz M. Strychnine intoxication in a child. *Isr Med Assoc J*. 2003 Jul; 5(7): 531-2.
27. Greene R, Meatherall R. Dermal exposure to strychnine. *J Anal Toxicol*. 2001 Jul-Aug; 25(5): 344-7.
28. Lloyd JT, Pedley E. Acute strychnine poisoning after a massive dose. *Br Med J*. 1953 Aug 22; 2(4833): 429-30.
29. Jackson G, Ng SH, Diggle GE, Bourke IG. Strychnine poisoning treated successfully with diazepam. *Br Med J*. 1971 Aug 26; 3(5773): 519-20.
30. Hawkins GF. Two cases of strychnine poisoning in children. *Br Med J*. 1962 Jul 7; 2(5296): 26.
31. Hadad E, Cohen-Sivan Y, Heled Y, Epstein Y. Clinical review: Treatment of heat stroke: should dantrolene be considered? *Crit Care*. 2005 Feb; 9(1): 86-91.
32. Tolouian R, Wild D, Lashkari MH, Najafi I. Oral alkalinizing solution as a potential prophylaxis against myoglobinuric acute renal failure: preliminary data from healthy volunteers. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Jun; 20(6): 1228-31.
33. Farrar JJ, Yen LM, Cook T, Fairweather N, Binh N, Parry J, Parry C M. Tetanus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 292-301.
34. Hankins D G, Rosekrans J A. Overview, Prevention, and Treatment of Rabies. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 671-676.
35. Baum SG. Acute viral meningitis and encephalitis. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (Editors). *Infectious Disease*, second edition, 1998, Philadelphia, WB Saunders Company, pp: 1408-1415.
36. Bradley K.W. , Andrew J.D. , Rhea Liang, Habib Rahman. Serotonin syndrome following methylene blue infusion during parathyroidectomy: a case report and literature review. *Can J Anesth*. 2008, 55, 1: 36-41.
37. Barton CH, Sterling ML, Vaziri ND. Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with phencelidine intoxication. *Arch. Intern. Med*. 1980, 140: 568-569.
38. Bontempo LJ. Rhabdomyolysis. In: Marx JA, Hockberger RS, Walls RM (Editors). *Rosen's Emergency Medicine. Concepts and clinical practice*. St. Lois, Mosby, 5th edition, 2002: 1762-1770.