

Strokovni prispevek/Professional article

BOTULIZEM

BOTULISM

*Anica Berginc-Dolenšek, Branka Ožek, Feliks Starič, Rafael Kapš,¹ Jasmina Patkovič-Colarič²*¹ Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska 1, 8000 Novo mesto² Zavod za zdravstveno varstvo Novo mesto, Mej vrti 5, 8000 Novo mesto

Prispelo 2004-06-29, sprejeto 2004-11-10; ZDRAV VESTN 2004; 73: 877-83

Ključne besede: botulizem; *Clostridium botulinum*; družinska epidemija

Izvleček – Izhodišča. Botulizem je nevarna, redka in potencialno smrtna bolezen. Povzročajo jo nevrotoksini, ki jih tvori *Clostridium botulinum*, po Gramu pozitivna anaerobna sporogena bakterija. Najdemo jo v zemlji in morskih usedlinah po vsem svetu. Bakterija kolonizira tudi prebavila rib, ptic in sesalcev. Pri človeku povzročajo bolezen toksini tipa A, B, E in F. Tipi C, D in E povzročajo bolezen pri sesalcih, pticah in ribah. Botulizem se ne prenaša s človeka na človeka. Poznanih je več oblik bolezni: botulizem po zaužitju hrane, botulizem majhnih otrok, botulizem rane, botulizem pri odraslih, iatrogeno povzročen botulizem. Za bolezen so značilne simetrične descendente pareze motoričnih in avtonomnih živcev, ki najprej prizadenejo možganske živce. Bolnik nima povišane temperature, motenj zavesti in motenj senzibilitete. Botulinum toksin predstavlja potencialno biološko orožje.

Zaključki. V Sloveniji je od leta 1985 prijavljenih 44 primerov botulizma. Vsi primeri so povezani z zaužitjem toksina s hrano. V prispevku je opisan primer zastrupitve s toksinom *Clostridium botulinum* v sklopu družinske epidemije. Izvor okužbe je bila surova prekajena domača šunka.

Uvod

Botulizem je nevarna, redka in potencialno smrtna bolezen. Povzročajo jo nevrotoksini, ki jih tvori *Clostridium botulinum*, po Gramu pozitivna anaerobna sporogena bakterija. Najdemo jo v zemlji in morskih usedlinah po vsem svetu. Bakterija kolonizira tudi prebavila rib, ptic in sesalcev. Botulizem se ne prenaša s človeka na človeka. Manjše epidemije botulizma po zaužitju hrane ugotavljamo, kadar je izvor doma pripravljena hrana, večje pa, kadar je hrana pripravljena industrijsko ali v restavracijah. Botulinum toksin je možno uporabiti kot biološko orožje.

Ime bolezni izhaja iz latinske besede *botulus*, tj. klobasa, ker je bilo največ primerov v prejšnjem stoletju v Evropi povezano z uživanjem klobas. Prvi, ki je povezal klobase kot izvor zastrupitve in ohromelosti pri 230 bolnikih leta 1820 v južni Nemčiji, je bil Justinus Kerner. V istem času so ruski zdravniki spoznali podobno bolezen in jo poimenovali zastrupitev z ribami (fish poisoning) (2).

V prispevku predstavljamo povzročitelja, epidemiološke značilnosti, prikaz stanja v Sloveniji, klinično sliko in ukrepe ob

Key words: botulism; *Clostridium botulinum*; familiar epidemic

Abstract – Background. Human botulism is a serious, relatively rare and potential lethal disease, caused by *Clostridium botulinum*, a gram positive obligate anaerobic spore forming bacilli which strain produced seven potent neurotoxins (type A-G). It can be found in soil and marine sediment throughout the world and also colonizes the gastrointestinal tract of fishes, birds and mammals.

Human botulism is usually caused by neurotoxin type A, B, E and rarely F. Type C, D and E cause illness in mammals, birds and fish. Botulism is not transmitted by human to human contact. More types of botulism are recognised: foodborne botulism, infant botulism, wound botulism, adult infection botulism, inadvertent botulism. Botulism is characterised by symmetrical, descending paralysis of motor and autonomic nerves usually beginning with cranial nerves. The patient alert, afebrile and without sensory disturbance. Botulinum toxin is an agent of biological warfare.

Conclusions. From 1985 to 2003 are identified 44 cases of foodborne botulism in Slovenia. We described the outbreak of foodborne botulism in family epidemic, which source is domestic raw smoke ham.

sumu na botulizem. Prikazan je primer družinske epidemije – treh zbolelih, ki smo jih zdravili v naši bolnišnici v letu 2003.

Povzročitelj

Clostridium botulinum je po Gramu pozitiven obligatno anaeroben sporogen bacil. Seve C. botulinum razdelimo v štiri skupine (I-IV). V rod *Clostridium botulinum* uvrščamo tudi *Clostridium baratii*, ki tvori F tip nevrotoksina, in *Clostridium butyricum*, ki tvori E tip nevrotoksina.

Spore C. botulinum najdemo v zemlji in morskih usedlinah po vsem svetu. Kolonizirajo tudi prebavila rib, ptic in sesalcev. So toplotno odporne, rezistentne na izsušitev, UV žarke, alkohole in fenole in relativno neobčutljive na sevanje. V ugodnih pogojih, ki jih zagotavlja anaerobno okolje, ustrežna temperatura in primeren pH, spore klijejo. Iz njih se razvijejo vegetativne oblike – bacili, ki se razmnožujejo in tvorijo toksin, ki se sprosti po razpadu celice. Bacil tvori več vrst antigensko različnih tipov nevrotoksinov, ki jih označujemo z velikimi črkami od A-G. Za človeka so patogeni A, B, E in F toksin.

Klostridijski nevrotoksini so termolabilni peptidi, odporni na delovanje prebavnih sokov, klorirana voda jih inaktivira v 10 minutah. Botulinum toksin je eden najmočnejših znanih strupov. Pri toksinu A je ocenjeni toksični odmerek 0,001 mcg/kg, inhalacijski odmerek pri 70 kg težkem človeku je od 0,70–0,90 mcg. En gram aerosoliziranega toksina ubije vsaj 1,5 milijona ljudi (3–7, 10).

Epidemiološke značilnosti

V obdobju od leta 1889–1996 je bilo v ZDA prijavljenih 2368 zbolelih z botulizmom (11). Med 444 izbruhimi epidemij od leta 1950 do 1996 je bil v 37,6% vzrok toksin tip A, v 13,7% tip B, v 15,1% tip E, v 0,7% tip F, v 32,9% povzročitelj ni bil opredeljen (7). Vsako leto poročajo o 60 primerih botulizma malih otrok z umrljivostjo manj kot 1% (11). Po letu 1992 so letno v ZDA poročali o 1–3 primerih botulizma rane, po letu 1994 pa beležijo porast na kar 11 primerov, v prvih 11 mesecih leta 1995 19 primerov (11).

Primere bolezni na Aljaski, v Kanadi in na Japonskem povezuje s toksinom tip E. Izvor toksina so fermentirane ribe oz. ribji izdelki (4, 8). Povzročitelj bolezni na Kitajskem je C. botulinum, ki proizvaja toksin tip A. Izvor je doma pripravljen fižol (6).

Po podatkih zbolelih za botulizmom v državah Evropske unije (EU) v obdobju 1988–1998 ločimo države s pogostim pojavljanjem, kamor spadajo Francija, Nemčija, Italija in Španija. Med države z redkimi zbolelimi za botulizem sodijo Belgija, Danska, Anglija in Wales ter Švedska. V tretjo skupino sodijo države, kjer ni prijavljenih zbolelih za botulizem: Avstrija, Finska, Grčija, Nizozemska in Škotska. V obdobju januar 1988 do november 1998 je bilo prijavljenih 177 primerov zbolelih za botulizmom v Nemčiji, 412 v Italiji: 30 epidemij z 2 ali več zbolelimi in 203 sporadični primeri, 92 v Španiji: 21 epidemij 2–4 zboleli, 38 posameznih primerov, v Franciji 43 epidemij v obdobju 1993–1997 skupno 87 zbolelih. V državah EU je povzročitelj bolezni C. botulinum, ki proizvaja toksine tipa A, B in E. Toksin B prevladuje v Italiji in Franciji, o primerih zbolelih s toksinom E poročajo iz Francije in Nemčije. Izvor okužbe je bila industrijsko pripravljena morska hrana. V poročilu, ki zajema podatke o botulizmu v 14 državah EU v obdobju januar 1988 do november 1998, so prijavljeni posamezni primeri botulizma malih otrok v Španiji, Italiji, Nemčiji, Angliji in Walesu ter na Danskem. Prijavljen je en primer botulizma rane v Italiji (21).

V obdobju od leta 1985–2003 je bilo v Sloveniji prijavljenih 44 zbolelih z botulizmom, trije bolniki so umrli. Epidemije so obsegale 1–3 osebe. Povzročitelj je bil C. botulinum, ki je proizvajal toksin tip B. Izvor okužbe je bila doma pripravljena šunka, salama in prekajeno meso. Leta 1995 je zbolelo pet oseb iz različnih krajev Slovenije, izvor je bila pašeta v črevu istega proizvajalca. V obdobju od leta 1985 do 2003 ni nobene prijavljene zbolelega z botulizmom rane, niti botulizma malih otrok (4, 15). Glede na podatke iz literature sodi Slovenija med države z redkimi primeri zbolelih (21). Razpredelnica 1 prikazuje zbolele in umrle z botulizmom v Sloveniji v obdobju od 1995–2003.

Na Dolenjskem je bilo v desetletnem obdobju prijavljenih 8 zbolelih z botulizmom v treh družinskih epidemijah: 2 leta 1993, po 3 leta 1999 in 2003. V vseh primerih je bilo izvor okužbe doma prekajeno meso. Dva bolnika sta umrla (razpr. 2).

Patogeneza

Botulinum toksin je beljakovina z molekulsko maso okrog 150 kDa. Proteolitični encimi ga cepijo na lahko in težko verigo. Resorbira se v začetnem delu tankega črevesa in doseže periferne holinergične sinapse. Veže se na membrano presinap-

Razpr. 1. *Prijavljeni zboleli z botulizmom v Sloveniji v obdobju 1995–2003.*

Table 1. *Number of cases reported in Slovenia from 1995 to 2003.*

Leto Year	Število zbolelih No. of cases	Število umrlih No. of death
1995	5	
1996	0	
1997	2	
1998	1	
1999	6	
2000	1	1
2001	0	
2002	0	
2003	3 (še neobjavljeni podatki) unpublished data	1 (še neobjavljeni podatki) unpublished data
Skupaj Total	18	2

Vir: Kraigher A, Hočevar-Grom A, Klavs I, Sočan M in sod. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 1995–2002. Zdrav Var.

Razpr. 2. *Desetletno obdobje botulizma na Dolenjskem.*

Table 2. *Ten years period of botulism in Dolenjska region.*

Leto Year	Število No.	Upravna enota Community	Spol Gender	Leto rojstva Year of birth	Pojav bolezni Appearance of disease	Umrli Death
1993	2	Črnomelj	2Ž	1940, 1965	28. 7., 19. 8.	1
1999	3	Krško	2Ž 1M	1968, 1988 1991	3. 4., 15. 4. 17. 4.	0
2003	3	Trebnje	1Ž 2M	1951 1954, 1948	10. 4.	1

Vir: Harlander D, Patkovič-Colarič J, Miljavac B in sod. Bilten: higiena, epidemiologija in ekologija. Zavod za zdravstveno varstvo Novo mesto 1996, 1999, 2000.

tičnih alfa-motoričnih nevronov. Cepi sinaptobrevin in zavre sproščanje acetilholina v sinaptično režo. Stem se prekine živčnomišični prenos, kar privede do ohlapnih ohromitev (3). Proces je nepovraten, zato je sinaptični prenos onemogočen, dokler ne vzbrstijo novi sinaptični nevroni in nastanejo nove sinapse. To razloži več mesecev dolgo okrevanje bolnikov.

Klinična slika

Poznamo več kliničnih oblik bolezni:

Botulizem po zaužitju hrane, ki vsebuje toksine. Pri tej obliki botulizma traja inkubacija 6 ur–8 dni, povprečno 12–36 ur. Med prvimi simptomi bolezni se pojavijo navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu in driska, bolečine za prsnico, vrtoglavica, glavobol, suha usta, vnetje žrela. Temu sledijo simetrične ohromitve možganskih živcev, zatem dihalnih mišic in mišic udov. Zavest je ohranjena, bolniki nimajo motenj senzibilitete (3, 4, 6, 14).

Botulizem majhnih otrok: inkubacija pri botulizmu majhnih otrok je 3–30 dni, mediana je 16–23 dni. Najpogosteje se pojavi v starosti 1 teden do 11 mesecev z vrhom v starosti 2–4 mesece. Pogost dejavnik tveganja predstavlja uživanje medu in manj kot 1-krat dnevno odvajanje blata. Dejavnik tveganja je tudi večja obporodna teža novorojenčka, višja starost in slabša izobrazba mame. Dojenje zmanjšuje kolonizacijsko rezistenco dojenčka in deluje zaščitno (3).

Botulizem rane nastane zaradi okužbe rane. Inkubacija traja 4–21 dni, povprečno 7 dni. Opisani primeri v Kaliforniji, razen enega, so bili povezani s podkožnim injiciranjem droge (ski-popping of heroin). V drugih primerih je bila vzrok kontaminacija rane z zemljo. Znaki bolezni so razen znakov s strani prebavil enaki kot pri botulizmu po zaužitju hrane, ki

vsebuje toksine. Pogosto ugotavljamo povišano temperaturo, možne so enostranske motnje senzibilitete (5–7, 14).

Botulizem, ki nastane zaradi kolonizacije črevesja s C. botulinum in tvorbe toksina pri odraslih. Za bolezen je značilno dolgo obdobje pred pojavom znakov bolezni (več kot 47 dni). Predisponirajoči dejavniki so operativni posegi na tankem črevesu, Chronova bolezen, jejunoilealni obvod, aklorhidrija želodca in zdravljenje z antibiotiki (4, 7).

Iatrogeno povzročeni botulizem (inadvertent botulism). Opisan je pri bolnikih, zdravljenih z intramuskularnimi injekcijami botulinusovega toksina, ki se uporablja pri spastičnih ali avtonomnih nevromuskularnih boleznih, kot so strabizem, blefarospazem, spastični tortikolis, laringealna distonija, migrenski glavoboli, hiperhidroza, hemifacialni spazem ... (1).

Inhalacijski botulizem – botulizem, ki nastane z inhaliranjem aerosoliziranega toksina. Znaki bolezni so se pojavili 72 ur po izpostavitvi. Trije primeri inhalacijskega botulizma so

opisani leta 1962 pri veterinarskih tehnikih, ki so med delom prišli v stik z aerosoliziranim toksinom pri živalih (14).

Kakšen bo izid bolezni pri botulizmu po zaužitju hrane, je odvisno od odmerka in vrste zaužitega toksina, časa pojava kliničnih simptomov, starosti bolnika. Potek bolezni je pri pojavu simptomov v manj kot 36 urah po zaužitju toksina, pri starosti nad 60 let, pri botulizmu tip A daljši in težji (6). Pri botulizmu tip A je daljša hospitalizacija, več bolnikov potrebuje intubacijo in umetno predihavanje, rekonvalescenca traja več mesecev. Pri hujših oblikah so nevrološke okvare prisotne še več let (3, 4, 6). Pri botulizmu je danes smrtnost 7–8% (3). Pri okužbi s C. botulinum, ki tvori toksin A, je 10%, pri tipu B 5%, pri starih > 60 let 30% (6). Vzrok smrti so srčne aritmije in aspiracijska pljučnica (3). Pri botulizmu rane je smrtnost 10%, pri botulizmu malih otrok 1,3% (6). V razpredelnici 3 so podrobno prikazani klinični znaki in simptomi, zapleti, način postavitve diagnoze, diferencialna diagnoza in zdravljenje posameznih kliničnih oblik botulizma.

Razpr. 3. Klinične oblike botulizma (3, 5–7, 10, 13, 14).

Klinična oblika	Botulizem po zaužitju hrane	Okužba rane	Botulizem majhnih otrok 3–20 tednov
Inkubacija	6 ur–10 dni (18–36 ur) krajša pri E, daljša B toksinu	4–14 dni	3–30 dni (mediana 16–23 dni)
Simptomi bolezni	Prvi znaki: slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, driska Sledijo utrujenost, vrtoglavica, zamegljen in dvojni vid, občutek suhih ust, težko požiranje, nerazumljiv govor, mišična šibkost, otežkočeno uriniranje, zaprtje	NI predhodnih znakov s strani prebavil, ostalo enako kot pri botulizmu po zaužitju hrane, pogosto povišana temperatura, možne enostranske senzorne motnje	Prvi znaki: zaprtje Po 1–30 dneh odklanjanje hrane, nemir, zaspanost, slaboten jok
Znaki bolezni	dilatirani nereaktivni zenici, ptoza vek in drugi znaki prizadetosti okulomotoričnih in ostalih možganskih živcev: pareza obraznih mišic, oslabljen refleks požiranja, oslabljena mišična moč, oslabele dihalne mišice NORMALNA ZAVEST NORMALNA TELESNA TEMPERATURA pareze simetrične in descendente NI MOTENJ SENZIBILITETE NORMO- ALI BRADIKARDIJA	dilatirani nereaktivni zenici, ptoza vek in drugi znaki prizadetosti okulomotoričnih in ostalih možganskih živcev: pareza obraznih mišic, oslabljen refleks požiranja, oslabljena mišična moč, oslabele dihalne mišice	nevrološki znaki – bulbarni znaki: ptoza vek, brezizrazen obraz, motnje požiranja, hipotonija mišic, splošna oslabele NORMALNA TELESNA TEMPERATURA Včasih le kot letargija, oslabele mišice in motnje požiranja
Zapleti	dihalna odpoved, paraliza mišičja, aspiracijska pljučnica	dihalna odpoved aspiracijska pljučnica	dihalna odpoved aspiracijska pljučnica
Diagnoza	Klinična Laboratorijska: dokaz *toksina (T) in/ali #bacilov (B) pri bolniku v sumljivem živilu (T v serumu, T in B v žel.vsebini, iztrebkih, izbruhanih)	Klinična Laboratorijska: dokaz toksina in/ali bacilov v rani ali tkivu	Klinična Laboratorijska: dokaz toksina in/ali bacilov pri bolniku v sumljivem živilu
Diferencialna diagnoza	miastenija gravis (ni avtonomnih simptomov in znakov, ptoza brez midriaze) paraliza po vbodu klopa, Guillain-Barre syndrom (ascendentni senzor. izpadi), polimielitis, infekcija osrednjega živčevja, možganska kap, možganski tumor, metabolične encefalopatije, druge zastrupitve (organofosfati, CO, aminoglikozidi, atropa beladonna ...)	Enako	sepsa, dehidracija, hipotonija neznane etiologije, Guillain-Barre sy., encefalitis možganskega debla, miastenija gravis, metabolične motnje, zaužitje zdravila ali strupa, meningoencefalitis, mielitis
Zdravljenje	odstranitev še neabsorbiranega strupa iz prebavil invazivni in neinvazivni monitoring vseh organskih sistemov, zlasti dihal; spremljanje dihalne funkcije z oksimetrijo, spirometrijo, PAAK (*) simptomatska terapija: intubacija in mehanska ventilacija, hranjenje po NGS, TPP (**) pri ileusu antitoksin! antibiotik	kirurška ekscizija rane antibiotik: penicilin 3M IU/4 ure ali metronidazol 500 mg/8 ur, spremljanje dihalne funkcije (***) intubacija in mehanska ventilacija hranjenje po NGS, TPN pri ileusu antitoksin!	spremljanje dihalne funkcije (oksimetrija, spirometrija, PAAK) intubacija in mehanska ventilacija, humani botulinus imunoglobulin

Komentar k razpredelnici 3:

* Toksin dokazujemo z nevtralizacijsko metodo na miših, edina metoda, ki je dostopna v Republiki Sloveniji; izvaja jo Inštitut za varovanje zdravja v Ljubljani.

Bacil osamimo na posebnih anaerobnih obogatenih gojiščih ali pa ga dokažemo s fluorescenčno metodo ali plinsko kromatografijo.

! Zdravljenje z anatoksinom: na voljo je konjski trivalentni antitoksin (A, B, E), uporabljali naj bi ga pri vnosu toksina s hrano in pri okužbi rane, vendar doslej ni na voljo kontroliranih študij o uporabi toksina. Uporabo omejuje pogost pojav serumske bolezni kar v 20% in anafilaksije v 3%. Kadar se za uporabo odločimo, testni dozi sledi en intravenozni in en intramuskularni odmerek. Antitoksin deluje le na prost toksin, na vezanega nima učinka, zato ga je potrebno uporabiti čimprej, brez čakanja na laboratorijsko potrditev bolezni. Uporaba humanega botulinuma in imunoglobulina je še v fazi raziskav.

Invazivno in neinvazivno spremljanje vseh organskih sistemov, zlasti dihal: * plinska analiza arterijske krvi, *** oksimetrija, spirometrija.

Simptomatska terapija: ** nazogastrična sonda, totalna parenteralna prehrana.

Table 3. *Clinical syndromes of botulism (3, 5–7, 10, 13, 14).*

Clinical form	Foodborne botulism	Wound botulism	Infant botulism (3–20 weeks old)
Incubation period	6 hours–10 days (18–36 hours) shorter if E toxin, longer if B toxin	4–14 days	3–30 days (median 16–23 days)
Symptoms	Initial symptoms: nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhoea Followed by fatigue, dizziness, blurred vision, diplopia, dry mouth, dysphagia, dysarthria, weakness, impaired micturition, constipation	NO initial intestinal symptoms, otherwise the same as in foodborne botulism. Fever is common, unilateral sensory neurological deficits are possible.	Initial symptom: constipation After 1–30 days: aversion to food, restlessness, lethargy, weak cry
Signs	Dilated, fixed pupils, ptosis, signs of other cranial nerves paresis, weakness of facial musculature, decreased swallowing reflex, weakness of respiratory musculature CONSCIOUSNESS IS NOT IMPAIRED NORMAL BODY TEMPERATURE Palsy is symmetrical and of desc. type NO SENSORY IMPAIRMENT NORMO OR BRADYCARDIA	Dilated, fixed pupils, ptosis, signs of other cranial nerves palsy: weakness of facial musculature, decreased swallowing reflex, weakness of respiratory musculature	Neurological signs – bulbar signs: ptosis, expressionless face, dysphagia, muscle hypotonia, weakness NORMAL BODY TEMPERATURE Sometimes only lethargia, muscle weakness and dysphagia.
Complications	Respiratory arrest, muscle paralysis, aspiration pneumonia	Respiratory arrest, aspiration pneumonia	Respiratory arrest, aspiration pneumonia
Diagnosis	Clinical Laboratory: proof of *toxin (T) and/or # bacilli (B) in samples, acquired from patient / food (T in serum, T and B in gastric content, faeces, vomit)	Clinical Laboratory: proof of toxin and/or bacilli in the wound or tissue	Clinical Laboratory: proof of toxin and/or bacilli in samples, acquired from patient / food
Differential diagnosis	Myasthenia gravis (no autonomic symptoms and signs, ptosis with no mydriasis), tick paralysis, Guillain-Barre syndrome (ascend. sensory deficits), polyomyelitis, CNS infection, stroke, brain tumour, metabolic encephalopathy, other intoxications (holinergic agents, CO, aminoglycosides, Atropa belladonna...)	Idem	Sepsis, dehydration, hypotonia of unknown origin, Guillain-Barre sy., brain stem encephalitis, myasthenia gravis, metabolic disturbances, drug or toxin ingestion, meningoencephalitis, myelitis
Therapy	Elimination of toxin prior to absorption Invasive and non-invasive monitoring of vital functions, particularly respiratory system: oxymetry, lung function tests, BGA (*) Th. of symptoms: intubation and mechanical ventilation, feeding by NG tube, total parenteral feeding (**) if ileus antitoxin! antibiotic	Surgical wound excision Antibiotic: penicillin 3M IU q4h or metronidazole 500 mg q8g Monitoring of resp. function (***) intubation and mechanical ventilation feeding by NG tube, total parenteral feeding if ileus antitoxin!	Monitoring of resp. function (oxymetry, lung func. tests, BGA) intubation and mechanical ventilation, human botulinus immunoglobulin

Commentary to Table 3:

* The presence of toxin is proven by neutralisation method on mice. It is the only accessible method in Slovenia, done by Institute for Public Health of Republic of Slovenia.

Bacillus is isolated in special, enriched anaerobic medium or shown by fluorescent technique or gas chromatography.

! Therapy by using antitoxin: Antitoxin from equine sera is currently available. It is supposed to be used when botulinus toxin is ingested or with wound infection, but there is no evidence-based data available to support that theory. The use is limited by common allergic reaction (serum disease – 20%, anaphylactic reaction – 3%). When decided that antitoxin shall be used, a test dose should first be applied, followed by a single intravenous and a single intramuscular dose. Antitoxin is effective only against unbound toxin, hence it should be used as quickly as possible.

Predstavitev bolnikov z botulizmom, zdravljenih v letu 2003 v Splošni bolnišnici Novo mesto

V naši bolnišnici smo spomladi leta 2003 zdravili tri zbolele zaradi botulizma, dva brata in sestro, ki so skupaj jedli doma prekajeno suho meso. Težave so se pri vseh treh začele kot navzea in bolečine v trebuhu ter bruhanje. Sestra je glede na anamnestične podatke pojedla največjo količino kontaminirane hrane, pri njej je bolezen potekala najhujše.

En bolnik je bil s strani osebne zdravnice zaradi ptoze vek najprej napoten k nevrologu, ki ga je nato napotil k oftalmologu. Bolnica pa je bila primarno napotena k oftalmologu zaradi motenj vida in ptoze. Oftalmolog je posumil, da gre lahko za botulizem, in oba napotil za sprejem na Interni oddelek. Sprejeta sta bila v Enoto za intenzivno medicino. Takoj po sprejemu smo na podlagi anamnestičnih podatkov klicali za sprejem tudi mlajšega brata, ki pa je bil alkoholik in je sprva težave zanikal. Ob sprejemu smo tudi pri njem že ugotavljali ptozo in midriazo ter druge klinične znake botulizma (povzetek kliničnih značilnosti vseh treh bolnikov je zbran v razpredelnici 4). Zadnji bolnik je dan pred sprejemom doma ležal bruhal. Ob sprejemu

smo tako ugotavljali klinične znake pljučnice, laboratorijsko pa povišane parametre vnetja, ki sicer ne sodijo v sklop botulizma. Bolnike smo zdravili simptomatsko, z aplikacijo aktivnega oglja in z odvajali, saj je bilo zaužitje pokvarjenega mesa časovno malo oddaljeno in količinsko obilno. Odvzeli smo kri za toksikološko analizo, ki je bila opravljena na Inštitutu za varovanje zdravja v Ljubljani. Biološki poskus na miškah je potrdil visoko koncentracijo toksina v krvi bolnikov. Po konzultaciji z zdravnikom Intenzivne enote Infekcijske klinike v Ljubljani smo bolnikom po sprejemu uvedli penicilin parenteralno, bolniku z aspiracijsko pljučnico pa še dodaten antibiotik. Bolnikom nismo aplicirali antitoksina. Večkrat dnevno smo spremljali pljučno funkcijo s spirometrijo in ob hromitvi dihalne miškulature ugotavljali postopno manjšanje vitalne kapacitete. Dodatno je pri prvih dveh bolnikih prišlo tudi do otekline grla, morda v sklopu alergične reakcije na penicilin, ki doslej ni bila poznana; drugega mehanizma otekline nismo ugotovili. Vse tri bolnike smo že tretji dan intubirali, oba brata sta bila intubirana vsak skoraj dva meseca, sestra pa je četrty dan umrla zaradi septičnega šoka ob aspiracijski pljučnici z ARDS-om ter motenj srčnega ritma – ventrikularne fibrilacije, ki so se pojavljale zadnjih 24 ur pred smrtjo, zaradi česar je bila bolnica kar 7-krat reanimirana. Vzroka za motnje ritma nismo ugotovili, saj bolnica ni bila hipoksemična, prav tako je bila



Sl. 1. Ptozis obojih vek.

Figure 1. Ptoxis of both upper lids.

hemodinamsko stabilna in je potrebovala le podporno terapijo z noradrenalinom v nizkih odmerkih. Možno je, da so bile motnje ritma posledica zastrupitve (opisano v literaturi).

Pri obeh bratih, ki sta bila intubirana in mehansko ventilirana dalj časa, pa smo opazovali konstantno srčno frekvenco okoli 70/minuto, ki se ni spreminjala niti ob porastu temperature niti ob deliriju, bolečini ali drugih stresih in je bila najverjetneje posledica prizadetosti vegetativnega živčevja v sklopu botulizma. Moč mišičja je slabela vse do hudih parez mišičja udov in dihalnega mišičja. Vsi bolniki so imeli tudi izrazito midriazo, zenice so bile povsem nereaktivne, postopen ponoven pojav zeničnih reakcij smo opazili šele po mesecu dni, zelo izrazita je bila tudi suhost sluznic.

Mlajši brat alkoholik je okrevljal prvi, starejši brat pa je med hospitalizacijo preboleval več hospitalnih okužb, med drugim je imel po antibiotiku imipenemu agranulocitozo, ki je trajala približno teden dni. Sočasno smo ugotavljali tudi febrilno nevtropenijo in sepsa. Zdravili smo ga po uveljavljeni doktrini.

Mišična oslabelost se je počasi popravljala, zlasti dolgotrajna je bila mišična oslabelost na udih. Rehabilitacija je bila zato podaljšana, vendar sta bila oba brata ob odpustu iz bolnišnice pomična.

Ukrepi

Ukrepi, ki jih moramo izvesti ob pojavu botulizma ali sumu na botulizem, so opredeljeni v Zakonu o nalezljivih boleznih (21), Pravilniku o prijavi nalezljivih boleznih in posebnih ukrepih za njihovo preprečevanje in obvladovanje (22) in v strokovnih priporočilih IVZ (4). Ukrepe morajo izvajati zdravstveni zavodi, zasebni zdravniki, območni zavodi za zdravstveno varstvo (ZZV), Inštitut za varovanje zdravja (IVZ) in zdravstvena inšpekcija. Ukrepi, ki jih je dolžan izvesti zdravnik ob sumu na botulizem:

1. Bolnika, pri katerem je bil postavljen sum na botulizem, napotimo v najbližjo bolnišnico ali na kliniko za nalezljive bolezni in vročinska stanja. Sum na botulizem takoj telefonsko prijavimo pristojnemu območnemu ZZV ali IVZ.
2. Vsak zdravnik, ki je postavil sum na botulizem, mora takoj pričeti z ugotavljanjem vira okužbe in identificirati osebe, za katere obstaja možnost, da so uživale sumljivo hrano.
3. Vsako sumljivo živilo, serum in blato izpostavljenih oseb je potrebno poslati v analizo v laboratorij na pristojnem območnem ZZV ali IVZ.
4. Vsak potrjen primer botulizma je zdravnik dolžan takoj telefonsko in pisno prijaviti pristojnemu območnemu ZZV.

Zaključki

Botulizem je redka, potencialno smrtna bolezen. Zaradi pestre klinične slike in diferencialne diagnoze se z njo srečamo zdravniki različnih strok. V našem primeru je bil postavljen



Sl. 2. Razširjene zenice (midriaza).

Figure 2. Dilated pupils.

Vir: Fotodokumentacija Splošne bolnišnice Novo mesto (OIM).

sum na botulizem zelo hitro, s strani specialista oftalmologa. Lahko se zgodi, da bolezen ne spoznamo, včasih je pot do diagnoze zahtevna in zapletena. Na botulizem moramo pomisliti ob ustreznih anamnezi in klinični sliki motenj vida, prisotnosti simetričnih descendentno potekajočih parez, ki se sprva pojavijo na obrazu, izrazite midriaze in neodzivnosti zenic na osvetlitev, ob odsotnosti motenj zavesti in senzibilitete.

Vsi evidentirani primeri botulizma v Sloveniji so posledica vnosa toksina s pokvarjeno hrano. Povzročitelj je *C. botulinum*, ki je proizvaja toksin tip B. Zdravljenje je le simptomatsko in podporno. Pri bolnikih so pogosti zapleti, kot je aspiracijska pljučnica in motnje srčnega ritma, ki so lahko usodni. Okrevanje je dolgotrajno.

Tudi v Sloveniji imamo na razpolago botulizm antitoksin proizvajalca Chiron Bering. Uporaba antitoksina se glede na večinoma lažji potek botulinusa tipa B ne priporoča, vendar je potrebna presoja pri vsakem posameznem bolniku na osnovi kliničnih in epidemioloških podatkov.

Literatura

1. WHO. Clostridium botulinum international programme on chemical safety poisons information monograph 858 bacteria. <http://www.who.int/csr/deliberations/en/clostridiumbotulism.pdf>.
2. Bleck TP. Clostridium botulinum. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious disease. 5th ed. Vol. 2. London: Churchill-Livingstone, 2000: 2543-9.
3. Marolt-Gomišček M, Radšel-Medvedšek A. Botulizm. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Tangram, 2002: 171-4.
4. Sočan M, Kraigher A, Klun N, Hočevar-Grom A. Botulizem. Med Razgl 1997; 36: Suppl 1: 103-12.
5. Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow D. Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. Ann Intern Med 1998; 129: 221-8.
6. Kim J, CBRNE. Botulism. Pridobljeno 14. 2. 2004 s svetovnega spleta <http://www.emedicine.com/med/topic64.html>.
7. Center of Disease Control and Prevention (CDC). Botulism in the United States, 1889-1996: Handbook for epidemiologists, clinicians and laboratory workers. Atlanta: CDC, 1998.
8. Botulism in Alaska - a Guide for Physicians and Health Care Providers - 1998 Update. State of Alaska Health & Services.
9. Kalluri P et al. An outbreak of foodborne botulism associated with food sold at a salvage store in Texas. CID 2003; 37: 1690-5.
10. Botulism. Fact sheet N° 270. Revised August 2002. Pridobljeno 27. 4. 2004 s svetovnega spleta <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/who270/en/>.
11. Kirk M, Chan-Tak. Botulism. Pridobljeno 28. 4. 2004 s svetovnega spleta. <http://www.emedicine.com/med/topic238.html>.
12. Botulism. Pridobljeno 14. 2. 2004 s svetovnega spleta. <http://www.merck.com/mrkshared/mmmanual/section3/chapter28/28d.jsp>.
13. Wound botulism among black tar heroin users. Washington 2003 MMWR 19. 09. 2003/52(37): 885-886. Pridobljeno 3. 4. 2003 s svetovnega spleta. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5237a3.htm>.
14. Botulism: Current, comprehensive information on pathogenesis, microbiology, epidemiology, diagnosis and treatment. Pridobljeno 14. 2. 2004 s svetovnega spleta. <http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/bt/botulism/biofacts/botulismfactsheet.htm>.
15. Kraigher A, Hočevar-Grom A, Klavs I, Sočan M et al. Epidemiološko spremljanje nalezljivih boleznih v Sloveniji v letu 1995-2003. Zdrav Var 1996-2003; 35-42, Suppl 4.

Razpr. 4. Prikaz treh bolnikov z botulizmom na Dolenjskem 2003.

Table 4. Show three cases of botulism in Dolenska region in the year 2003.

	Ž, 52 let F, 52 years 8. 4. 2003 / Apr. 8 th , 2003 10. 4. 2003 / Apr. 10 th , 2003	M, 55 let M, 55 years 8. 4. 2003 / Apr. 8 th , 2003 10. 4. 2003 / Apr. 10 th , 2003	M, 49 let, alkoholik M, 49 years, ??? 8. 4. 2003 / Apr. 8 th , 2003 ?
Datum zaužitja / date of ingestion Pojav bolezni / Prevod			
Simptomi / symptoms			
- slabost / nausea	da / yes	da / yes	ne / no
- bruhanje / vomiting	da / yes	da / yes	da / yes
- šibkost / fatigue	da / yes	da / yes	da / yes
- meglen vid / blurred vision	da / yes	da / yes	da / yes
- dvojni vid / double vision	da / yes	da / yes	ne / no
- distonija / dystonia	da / yes	ne / no	ne / no
- disfagija / dysphagia	da / yes	da / yes	da / yes
- suha usta / dry mouth	da / yes	da / yes	da / yes
- hripavost / hoarseness	da / yes	da / yes	da / yes
- disartrija / dysarthria	da / yes	da / yes	da / yes
- dispneja / dyspnea	da / yes	ne / no	ne / no
- konstipacija / constipation	da / yes	da / yes	da / yes
- driska / diarrhoea	ne / no	da / yes	ne / no
- pekoče bol. v trebuhu / prevod	da / yes	da / yes	da / yes
- motnje uriniranja / cramps or abdominal pain	da / yes	ne / no	ne / no
Znaki / Signs			
- sprememba mentalnega stanja / change of mental status	ne / no	ne / no	ne / no
- ptoza vek / ptosis	da / yes	da / yes	da / yes
- razširjene zenice / mydriasis	da / yes (sl. 1 / figure 1)	da / yes	da / yes
- nistagmus / nystagmus	da / yes (sl. 2 / figure 2)	ne / no	ne / no
- facialis pareza / VII-th cranial nerve paresis	da / yes	ne / no	da / yes
- disfagija / dysphagia	da / yes	da / yes	da / yes
- slabost jezika / slabost jezika	ne / no	da / yes	ne / no
- periferni motorični izpadi peripheral motoric deficit	da / yes	da / yes	da / yes
			klinični znaki doma pridobljene pljučnice clinical signs of community acquired pneumonia
Zapleti	obojezstranska pljučnica, septični šok, ARDS, motnje srčnega ritma VF, VT smrtni izid	aspiracijska pljučnica, hospitalna pljučnica, E. coli sepsa, agranulocitoza verjetno po antibiotiku imipenemu in cilastatinu (Conet)	aspiracijska pljučnica, MRSA bronhitis
Complications	Billateral pneumonia, septic shock, ARDS, arrhythmias - VF, VT, Outcome: death	Aspiration pneumonia, hospital acquired pneumonia, E. coli sepsis, agranulocytosis, probably due to antibiotic imipenem/ cilastatin (Conet)	Aspiration pneumonia, MRSA bronchitis
Laboratorijski izvidi ob sprejemu			
- osnovne lab. preiskave	v mejah normale	patološki hepatogram (alkoholna jetrna okvara)	patološki hepatogram (alkoholna jetrna okvara)
- parametri vnetja	negativni	negativni	pozitivni
- odvzete kužnine	sterilne	sterilne	sterilne
- biološki poskus z nevtralizacijo v serumu	prisoten toksih tip B	prisoten toksih tip B	prisoten toksih tip B
Laboratory findings on admittance			
- basic lab. findings	normal	patol. liver enzymes (alcohol induced liver damage)	patol. liver enzymes (alcohol induced liver damage)
- inflammatory parameters	negative	negative	negative
- microbiology samples	sterile	sterile	sterile
- biological trial with serum neutralisation	positive for toxin type B	positive for toxin type B	positive for toxin type B
Preiskave	Rtg pljučnica z ARDS, EKG sin. normokardija, Spirometrija ↓ FVC na 40%	Rtg pc.brez posebnosti EKG sin. normokardija	Rtg pc. Pljučnica EKG sin. normokardija
Investigations	Chest X ray: pneumonia with ARDS, ECG: unremarkable, Spirometry: ↓ FVC to 40%	Chest X ray: unremarkable ECG: unremarkable	Chest X ray: pneumonia ECG: unremarkable
Zdravljenje	eliminacija toksina:aktivno oglje,odvajalo, klistir, simptomatska th. intubacija in UP*	eliminacija toksina:aktivno oglje,odvajalo, klistir, simptomatska th. intubacija in UP	eliminacija toksina:aktivno oglje,odvajalo, klistir, simptomatska th. intubacija in UP
Therapy	Toxin elimination: activated charcoal, laxative, enema, symptomatic th. intubation and mech. ventilation*	Toxin elimination: activated charcoal, laxative, enema, symptomatic th. intubation and mech. ventilation	Toxin elimination: activated charcoal, laxative, enema, symptomatic th. intubation and mech. ventilation
Izhod bolezni	neugoden smrt zaradi septičnega šoka, pljučne tromboze, pljučnice z ARDS	ugoden	ugoden
Outcome	Death due to septic shock, pulmonary thrombosis and pneumonia with ARDS	Good	Good

* UP - umetno predihavanje / mech ventilation

Vir: zdravstvena dokumentacija SB Novo mesto / Source: Health documentation of General Hospital Novo mesto

16. Harlander D, Patkovič-Colarič J, Miljavac B et al. Bilten: higiena, epidemiologija in ekologija. Novo mesto: Zavod za zdravstveno varstvo, 1996, 1999, 2000.
 17. MMWR: Infant botulism. New York 2001–2002. 2003; Vol. 52(2): 21–40.
 18. Zakon o nalezljivih boleznih. Ur. l. št. 69/95.
 19. Pravilnik o prijavi nalezljivih bolezni in posebnih ukrepih za njihovo preprečevanje in obvladovanje. Ur. l. št. 16/99.
 20. Stephen S, Schester R et al. Botulinum toxin a biological weapon. JAMA 285; 2001. Pridobljeno maja 2004 s svetovnega spleta.
<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/285/8/1059/FIGJST17F1>.
 21. Eurosurveillance. Special issue on botulism 1999; Vol. 4(1): 1–7.
-