

# BOTULISMUS

*ELIAS ABRUTYN*

Z knihy: Harrison's PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE

Editoři: Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper

Thirteenth edition, McGraw-Hill, Inc., 1994

Kapitola :107 – Botulism

str. 635 – 636

**DEFINICE.** Botulismus je paralytické onemocnění, které začíná postižením hlavových nervů a postupuje kaudálně ke končetinám. Vyvolávají ho silné proteinové neurotoxiny, které produkuje *Clostridium botulinum*. Rozlišujeme (1) *alimentární botulismus* způsobený požitím toxinu přítomného v potravě kontaminované bakterií *C. botulinum*, (2) *traumatický botulismus* způsobený toxinem vyprodukovaným v ráně kontaminované tímto organismem, (3) *dětský botulismus* vyvolaný požitím spor a produkcí toxinu ve střevě dítěte, (4) *dětský botulismus u dospělých* s podobným mechanismem onemocnění jako u dětského botulismu a (5) *neurčený*.

**ETIOLOGIE.** *C. botulinum*, heterogenní skupina anaerobních grampozitivních organismů, které tvoří subterminální spory, se vyskytuje v půdě a mořích na celém světě a vytváří nejsilnější známý bakteriální toxin. Podle antigenních zvláštností toxinů rozlišujeme u kmenů typy A až G. Produkce toxinů byla vzácně zjištěna i u dalších druhů klostridií – *C. butyricum* a *C. baratii*. Typy *C. botulinum* s proteolytickou aktivitou mohou natrávit potravinu, která pak vypadá jako zkažená, zatímco působením neproteolytických typů se vzhled potravin nemění. Bylo popsáno osm různých typů toxinu (A, B, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, D, E, F a G). Všechno jsou to neurotoxiny s výjimkou C<sub>2</sub>, což je cytotoxin, jehož význam není znám, který prostupuje cévami a má smrtelný ale ne paralytický účinek. Botulinový neurotoxin, který je buď přímo požit nebo vyprodukován ve střevním traktu či ráně, proniká do cévního systému, kterým se dostává do periferních cholinergních nervových zakončení, včetně nervosvalových plotének, postgangliových parasympatických nervových zakončení a periferních ganglií. Centrální nervová soustava není postižena. Aktivní neurotoxin (150 000 Da) se skládá z těžkého (100 000 Da) a lehkého (50 000) řetězce. Těžký řetězec se naváže na receptor a umožní translokaci lehkého řetězce do nervové buňky. Jakmile lehký řetězec pronikne do buňky, nevratně zablokuje výdej neurotransmiterového acetylcholinu pomocí dosud nedefinovaného mechanismu (mechanismů), kam může patřit i deprese uvolňovacích reakcí zprostředkovaných vápníkem. K vyléčení dochází po vytvoření nových nervových zakončení. Toxin je odolný vůči působení kyselého prostředí a proteolytických enzymů, ale inaktivuje se zahřátím na 100°C po dobu 10 minut, k čemuž běžně dochází při vaření v domácnosti. Spory se naopak vyznačují vysokou odolností vůči teplu a k jejich inaktivaci dochází až při expozici 120°C například při horkovzdušné sterilizaci nebo v autoklávu.

Onemocnění u člověka vyvolávají toxiny typu A, B, E a vzácně F, typ G měl spojitost s náhlým úmrtím několika pacientů ve Švýcarsku a typ C a D je příčinou onemocnění u zvířat.

**EPIDEMIOLOGIE.** Botulismus u člověka se vyskytuje na celém světě. Ve Spojených státech odpovídá zeměpisné rozložení případů podle typu toxinu výskytu jednotlivých typů této bakterie v životním prostředí. Typ A převažuje západně od Skalisticích hor, typ B se najde všude, ale nejčastěji se s ním setkáme na východě USA a typ E se vyskytuje na tichomořském severozápadě, Aljašce a v oblasti Velkých jezer. Ve Spojených státech je výskyt alimentárního botulismu spojen hlavně s domácím zavařováním zejména zeleniny, ovoce a kořenících přísad a méně často s požitím masa a ryb. Epidemická vzplanutí typu E jsou často spojena s požitím rybích výrobků. Průmyslové potravinářské výrobky mohou být rovněž příčinou vzplanutí, ale často je na vině nevhodné nakládání s potravinou až po jejím zakoupení. Jako zdroj epidemického výskytu infekce v restauracích, školách a domácnostech se uplatnily i méně běžné potraviny (průmyslově vyráběné pečivo s masovou

náplní, hovězí konzervy, krocení sekaná, smažená cibulka, zapečené brambory a sekaný česnek v oleji). K alimentárnímu botulismu může dojít (1) v případě kontaminace potraviny určené ke konzervaci sporami, (2) pokud se konzervací nedosáhne inaktivace spor, ale stačí k zabití dalších hnilobných bakterií, které by jinak inhibovaly růst *C. botulinum* a zároveň zajistí anaerobní podmínky, pH a teplotu, za kterých může dojít ke klíčení spor a produkci toxinu a (3) pokud není jídlo ohřáto na teplotu, která by zničila toxin dříve, než dojde k jeho požití.

## KLINICKÉ PROJEVY.

**Alimentární botulismus.** Požití potravy s obsahem toxinu může vyvolat onemocnění s různě závažným průběhem od velmi mírného, kdy pacient ani nevyhledá lékařskou pomoc, po velmi těžký, který může skončit smrtí do 24 hodin. Inkubační doba trvá obvykle 18 až 36 hodin, ale v závislosti na dávce toxinu se pohybuje od několika hodin do několika dní. Charakteristický je nástup symetrické sestupné paralýzy, která může vést k dechovému selhání a smrti. Zasažení hlavových nervů, kterým se téměř vždy začíná nemoc projevovat, zpravidla vede k dvojitému vidění, poruchám artikulace a ztíženému polykání. Slabost často rychle postupuje od hlavy ke krku, do paží, hrudníku a nohou. Před nástupem paralýzy nebo po něm se může vyskytnout nauzea, zvracení a bolest břicha. K běžným projevům patří závratě, neostře vidění, sucho v ústech, případně velmi sucho a bolest v hrdle. Někdy je slabost asymetrická. Pacienti jsou obvykle při plném vědomí a orientovaní, ale mohou být neteční, rozrušení nebo úzkostní. Zpravidla jsou bez horečky. Často se setkáme s ptózou víček a sníženou reakcí zornic, u poloviny pacientů zjišťujeme upřený pohled s rozšířením zornic. Může dojít k potlačení dávivého reflexu, hluboké šlachové reflexy mohou být normální nebo snížené. K běžným projevům řadíme paralytický ileus, silnou zácpu a zástavu močení.

**Traumatický botulismus.** V případě kontaminace rány sporami *C. botulinum* může dojít k jejich klíčení a přeměně ve vegetativní organismy, které produkují toxin. Stav je podobný jako u alimentárního botulismu až na to, že inkubační doba je delší, v průměru kolem 10 dní, a neprojevují se gastrointestinální příznaky. Traumatický botulismus byl zaznamenán u poranění kontaminovaného půdou, u chronických uživatelů drog a po porodu císařským řezem. K onemocnění došlo dokonce i po profylaktickém podání antibiotik, které mělo zamezit infikování rány. Pokud se projeví horečka, lze ji přičíst současné infekci dalšími bakteriemi. Rána může vypadat zcela benigně.

**Dětský botulismus.** U dětského botulismu, který představuje nejběžnější formu tohoto onemocnění, dochází po vyklíčení požitých spor k produkci toxinu ve střevě, odkud se dále vstřebává. Průběh onemocnění může být různě závažný od mírného, kdy dítě špatně prospívá, po těžkou paralýzu s dechovým selháním, které může být příčinou náhlého úmrtí dítěte, na což se však názory liší. Jako zdroj spor bylo zjištěno i požití kontaminovaného medu, a proto se nedoporučuje dávat med dětem do 12 měsíců věku. Ve většině případů však nelze s jistotou určit zdroj infekce. Faktory podílející se na střevní kolonizaci bakterií *C. botulinum* nebyly sice dosud vyčerpávajícím způsobem definovány, ale vzhledem k tomu, že onemocnění se vyskytuje většinou u dětí do 6 měsíců věku, lze se domnívat, že náchylnost dítěte se snižuje s vývojem normální střevní flóry.

**Dětský botulismus u dospělých,** někdy též označovaný jako *střevní infekční botulismus dospělých* nebo *střevní botulismus neznámého původu u dospělých*, se podobá dětskému botulismu tím, že k produkci toxinu dochází ve střevě osoby kolonizované tímto organismem. Toxin i organismy mohou být prokazovány ve stolici po dlouhou dobu a spory, nikoli však toxin, lze zjistit v podezřelých potravinách. Dispozice k tomuto onemocnění se může zvýšit vlivem jiného onemocnění gastrointestinálního traktu nebo chirurgického zákroku. Dříve se tyto případy klasifikovaly jako *neurčené*.

**DIAGNÓZA.** Na botulismus se musí myslet u afebrilních pacientů s neporušenou duševní schopností, kteří vykazují symetrickou sestupnou paralýzu bez sensorického nálezu. K záměně s botulismem může dojít u mysthenia gravis, kterou však lze vyloučit na základě elektromyografie a stanovení protilátek, a u Guillainova-Barrého syndromu, pro který je charakteristická sestupná

paralýza, senzorické poruchy a zvýšení likvorového proteinu. Obtížné může být rozlišení od sestupné paralýzy při Millerově-Fisherově variantě Guillainova-Barrého syndromu. K dalším stavům, které mohou simulovat botulismus, patří poliomyelitida, klíšťová obrna, akutní břišní příhody, faryngitida, cerebrovaskulární příhody a otravy houbami, léky a chemickými látkami.

Průkaz toxinu v séru biologickým pokusem na myši znamená stoprocentní pozitivitu, v případě traumatického a dětského botulismu však test může vykázat negativitu. Pokus provádějí pouze určité laboratoře, o nichž vám poskytnou informace regionální orgány hygienické služby. Průkaz toxinu nebo bakterie ve zvracích, žaludeční šťávě nebo stolici svědčí pro infekci, protože střevní nosičství je vzácné. Izolace bakterie bez toxinu z potravin ke stanovení diagnózy nestačí. Kultivační průkaz bakterie z rány o infekci svědčí. Test s edrophoniumchloridem (Tensilon) pro myasthenia gravis může u botulismu vykázat falešnou pozitivitu, ale má obvykle méně dramatický průběh. Rychlost vedení nervového vzruchu je normální, ale při rutinní elektromyografii jsou akční potenciály při supramaximálním stimulu sniženy a zlepšení nastává až po opakované vysokofrekvenční stimulaci. Elektromyografie jednotlivých svalových vláken (SFEMG) se při diagnostice rovněž může uplatnit. Bílý krevní obraz a sedimentace je normální.

**LÉČBA.** Pacienty je třeba hospitalizovat a sledovat je klinicky, spirometricky a oximetricky a měřit jejich arteriální plyny s cílem zjistit známky dechového selhání. Jestliže vitální kapacita klesne pod 30 %, zejména pokud paralýza rychle postupuje a projevuje se hypoxemie s absolutní nebo relativní hyperkapnií, doporučuje se pacienta zaintubovat a převést na přístrojové dýchání. Dechové selhání lze předpovědět na základě souvislého měření maximálního statického inspiračního tlaku.

U onemocnění alimentárního původu lze hned po odebrání vzorků pro laboratorní vyšetření podat trivalentní koňský antitoxin (typ A, B a E). Se zahájením léčby není třeba čekat na laboratorní confirmaci, která si může vyžádat i několik dní. Po vyšetření na přecitlivělost ke koňskému séru podáme dvě ampulky nitrožilně nebo jednu nitrožilně a jednu nitrosvalově a dávku opakujeme po 2 až 4 hodinách. Podávání koňských přípravků je spojeno s rizikem anafylaktického šoku a sérové nemoci, alergické pacienty bude třeba nejdříve desenzibilizovat. Pokud není zjištěn ileus, je možno podat projímadlo a klyzma k vyčištění střeva od toxinu. Podání emetik a provedení výplachu žaludku je vhodné, pokud k požití původce infekce došlo před krátkou dobou, tedy před několika hodinami. Podávání antibiotik k likvidaci střevního zdroje, který by mohl dále produkovat toxin, a guanidiniumchloridu a dalších léků pro zvládnutí paralýzy nemá prokazatelný účinek. Ve Spojených státech je -antitoxin stále dostupný stejně jako klinická pomoc a laboratorní confirmace, a to ve Státním oddělení zdravotnické péče a v Centrech pro kontrolu nemocí.

Léčba dětského botulismu vyžaduje podpůrnou péči. Neosvědčil se při ní koňský antitoxin ani antibiotika a význam lidského botulinového imunoglobulinu jakožto experimentálního přípravku je teprve třeba zhodnotit. Při traumatickém botulismu se podává koňský antitoxin. Ránu je třeba pečlivě prohlédnout a vyčistit a k odstranění *C. botulinum* z rány je třeba podat antibiotikum, například penicilinové, i když účinek léčby nebyl prokázán. Podání dalších antibiotik by mělo vycházet z výsledků kultivace materiálu odebraného z rány.

**PROGNÓZA.** Onemocnění způsobené typem A má zpravidla těžší průběh než u typu B a úmrtnost je vyšší u lidí starších 60 let. Díky zdokonalení respiračních přístrojů a intenzivní péče poklesla smrtnost alimentární infekce asi na 7,5 % a u dětského botulismu je rovněž nízká. U těžkých případů může být pacient na dýchacích přístrojích i měsíce. U některých pacientů přetrvává slabost a vegetativní poruchy i rok po začátku onemocnění.

**LÉČBA BOTULINOVÝM TOXINEM.** Botulinový toxin se používá při léčbě strabismu, blefarospasmu a dalších dystonií a osvědčil se jako zdravotně nezávadný a účinný přípravek.

## LITERATURA

ELSTON HR a kol.: Abscesy na pažích způsobené *Clostridium botulinum*. J Clin Microbiol 29:2678, 1991

HAMBLETON P: Toxiny bakterie *Clostridium botulinum*: celkový přehled o jejich podílu na onemocněních, struktuře, působení a přípravě ke klinickému použití. J Neurol 239:16, 1992

HATHEWAY CL: Toxinogenní klostridie. Clin Microbiol Rev 3:66, 1990

JANKVIC J, BRIN MF: Terapeutické použití botulinového toxinu. N Engl J Med 324:1186, 1991

McCARTHY JD a kol.: Horečka, dyspnea a špatná artikulace po zranění dolní končetiny. Rev Infect Dis 13:172, 1991

McCROSKEY LM, HATHEWAY CL: Kolonizace tlustého střeva bakterií *Clostridium botulinum* při dětském botulismu. J Clin Microbiol 26:1052, 1988

MORSE DL a kol.: Botulism ve spojitosti s požitím česneku v oleji. Následná modifikace produktu. Am J Public Health 80:1372, 1990

SCHREINER MS a kol.: Dětský botulismus: Přehled 12letých zkušeností dětské nemocnice ve Filadelfii. Pediatrics 87:159, 1991

SCHWARZ PJ, ARNON SS: Botulinový imunoglobulin pro dětský botulismus je tady po roce a válce v Perském zálivu. West J Med 156:197, 1991

SMITH LDS, SUGIYAMA H: Botulismus: Bakterie, její toxiny, onemocnění, 2. vydání, Springfield, Ill., Thomas, 1988

WILCOX PG et al: Úzdrava dýchacích svalů a svalů horních cest dýchacích a cvičení po prodělaném botulismu typu A. Chest 98:620, 1990

**přeložila dr. Eva Kodýtková**