

Il botulismo infantile

Lucia Fenicia¹, Pasquale Di Pietro²

¹ Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB), Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

² Dipartimento di Emergenza e Accettazione pediatrico, Ospedale Gaslini, Genova; Società Italiana di Pediatria

Il botulismo è una sindrome che si manifesta con una paralisi flaccida simmetrica discendente, che interessa inizialmente la muscolatura innervata dai nervi cranici e può progredire fino all'arresto respiratorio e alla morte. La paralisi è conseguente all'azione di neurotossine prodotte da clostridi neurotossigeni, che bloccano il rilascio dell'acetilcolina a livello delle giunzioni neuromuscolari.

Attualmente sono descritte cinque forme differenti della malattia (**tabella I**): due **forme di natura tossica**, come il classico botulismo alimentare (da ingestione di cibi contaminati da tossina preformata) e il più recente botulismo iatrogeno (da errato uso della tossina per scopi terapeutici o cosmetici), e tre **forme infettive**, conseguenti alla moltiplicazione del microrganismo *in vivo* in tessuti animali (botulismo da ferita) o nel lume intestinale di neonati e adulti (botulismo infantile o intestinale dell'adulto).

PATOGENESI E SPETTRO CLINICO

Il botulismo infantile è una malattia rara, riconosciuta per la prima volta in California nel 1976, che colpisce i neonati al di sotto dell'anno di età.

Tale sindrome è causata da clostridi neurotossigeni che vengono ingeriti sotto forma di spora, sopravvivono all'acidità gastrica e raggiungono l'intestino (1). In conseguenza dell'immaturità della flora intestinale dell'ospite, e quindi della competizione batterica, le spore possono germinare, moltiplicarsi, colonizzare temporaneamente il lume intestinale a livello del colon e produrre *in situ* la neurotossina. La tossina viene poi assorbita dalla mucosa dell'intestino tenue e, attraverso il circolo linfatico e quello sanguigno, raggiunge le terminazioni nervose periferiche colinergiche, le più importanti delle quali, dal punto di vista clinico, sono le giunzioni neuromuscolari (**tabella II**).

In tale sede la tossina taglia per via enzimatica

Tabella I Differenti forme di botulismo

Forma	Causa
■ Botulismo alimentare	Ingestione di tossina preformata negli alimenti
■ Botulismo iatrogeno	Non corretto uso della tossina in terapia o cosmesi
■ Botulismo da ferita	Produzione di tossina <i>in vivo</i> in una ferita infetta o in conseguenza dell'uso di droghe iniettabili
■ Botulismo infantile	Produzione di tossina da parte di clostridi che colonizzano temporaneamente il lume intestinale di neonati
■ Botulismo da colonizzazione intestinale dell'adulto	Simile al botulismo infantile, interessa molto raramente adulti o ragazzi

Tabella II Tappe patogenetiche

- I Le spore ingerite superano barriera gastrica.
- II Raggiungono il colon.
- III Germinano.
- IV Producono tossina *in situ*.
- V La mucosa intestinale non viene interessata, ma si produce una tossemia intestinale.
- VI La tossina supera la mucosa intestinale.
- VII Attraverso il circolo sanguigno e linfatico raggiunge terminazioni neuromuscolari.

specifiche proteine target implicate nel processo di neuroexocitosi (2).

Il blocco della trasmissione nervosa si manifesta con una paralisi flaccida simmetrica discendente, caratteristica di tutte le forme di botulismo. La mucosa intestinale non viene interessata dall'infezione e la sindrome è stata definita una "tossimia intestinale" (3).

FATTORI PREDISPONENTI

L'età è l'unico fattore sicuramente predisponente per il botulismo infantile: la maggior parte dei casi interessa bambini di età inferiore a 6 mesi (il più piccolo aveva 58 ore) e tutti al di sotto dell'anno (**tabella III**). Viceversa, adulti sani e ragazzi normalmente ingeriscono spore di *Clostridium botulinum* senza sviluppare la malattia.

Ciò è correlato alla **maturazione del microbiota intestinale**, che nei neonati è quantitativamente e qualitativamente più semplice e può non essere in grado, come dimostrato da prove in modelli animali, di prevenire la colonizzazione dell'intestino da parte di spore di clostridi neurotossigeni (4).

Tabella III Fattori predisponenti

- Età inferiore a un anno
- Dismicrobismo intestinale
- Ridotta motilità intestinale
- Co-infezioni da enterovirus
- Presenza del diverticolo di Meckel

Lo studio dei fattori che possono influenzare la composizione del microbiota ha naturalmente individuato il **ruolo centrale della dieta**. Il microbiota dei neonati è costituito da un minor numero di specie batteriche e la prevalenza dei vari microrganismi dipende in parte dal tipo di allattamento del neonato: solo materno, solo artificiale o misto. Inoltre, la composizione del microbiota si modifica nel tempo soprattutto con l'aggiunta alla dieta di alimenti solidi. In effetti, la maggiore incidenza dei casi si concentra proprio all'inizio dello svezzamento. Il normale microbiota del neonato contiene alcune specie di batteri, principalmente *Bifidobacterium* e *Bacteroides*, che in vitro possono inibire la moltiplicazione del *C. botulinum*.

Tuttavia, diversi studi epidemiologici non hanno rilevato una chiara relazione causa-effetto tra il tipo di dieta e l'insorgere della malattia. Infatti, benché la maggior parte dei pazienti fosse stata allattata al seno, la malattia è stata osservata più precocemente e con caratteristiche di maggiore gravità nei neonati allattati con latte di formula (a 7,6 settimane contro 13,7 settimane). Ciò è probabilmente dovuto alla presenza nel latte in polvere di nicchie ecologiche favorevoli e alla mancanza di fattori immunitari (IgA secretorie e lattoferrina) presenti nel latte materno, e quindi è conseguenza di uno stato immunitario più debole o di un microbiota intestinale non bilanciato. Studi comparativi dello stato immunitario dei bambini rilevano una relazione tra ambiente e nutrizione (1).

Un altro fattore predisponente l'infezione botulinica nei neonati, indipendente dal tipo di allattamento, è la **ridotta motilità intestinale** (meno di una evacuazione al giorno) che può favorire la colonizzazione di spore di clostridi.

Recentemente, in seguito all'identificazione del *Clostridium butyricum* (produttore di tossina tipo E) in sei casi di botulismo intestinale del neonato e dell'adulto in Italia, è stata rilevata la **presenza del diverticolo di Meckel** in alcuni pazienti che erano stati sottoposti a intervento chirurgico per un iniziale sospetto di appendicite. Tale struttura è una forma residua del canale ombelicale, che potrebbe costituire una nicchia favorevole alla persistenza e

alla colonizzazione microbica (5).

Quale ulteriore fattore predisponente è stata chiamata in causa l'eventuale concomitanza di una **infezione intestinale virale**. L'evenienza, studiata in un bambino che ha presentato una co-infezione da *C. botulinum* tipo A ed enterovirus, potrebbe essere spiegata con una maggiore suscettibilità alla colonizzazione del *C. botulinum* in seguito all'alterazione della mucosa intestinale indotta dagli enterovirus (6).

DIAGNOSI CLINICA

La descrizione clinica del botulismo infantile adottata dai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) statunitensi e da alcuni paesi europei, tra cui l'Italia, è la seguente (7):

"malattia dei neonati caratterizzata da costipazione e difficoltà di suzione, che può essere seguita da progressiva debolezza, difficoltà di respirazione e morte".

La **conferma diagnostica** di un caso si ha se:

- risulta clinicamente compatibile;
- viene confermato in laboratorio;
- interessa un bambino di età inferiore a un anno.

I **criteri per la diagnosi di laboratorio** sono:

- presenza di tossine botuliniche nelle feci o nel siero e/o
- isolamento di un clostridio produttore di tossine botuliniche dalle feci.

Benché la malattia sia stata identificata da circa trent'anni, in considerazione della sua rarità è ancora sicuramente sottostimata e confusa con altre patologie. Infatti, la diagnosi clinica del botulismo infantile dipende da un accurato esame dei sintomi neurologici e da **elementi caratteristici** come:

- l'assenza di febbre
- l'integrità del sensorio.

Durante la malattia lo stato di coscienza del bambino resta intatto e il sistema nervoso centrale non viene interessato, mentre l'eventuale comparsa di febbre è conseguenza di infezioni concomitanti.

Il segno tipico del quadro clinico del botulismo infantile è invece la **paralisi generalizzata coinvolgente i nervi cranici**.

I sintomi quali la sonnolenza e la debolezza muscolare devono essere interpretati come espressione della **paralisi bulbare**, e persino nei casi più gravi si parla di "coma apparente".

Anche l'**elettromiografia** è caratteristica, ma è il sospetto diagnostico che porta nella maggior parte dei casi a una diagnosi esatta; gli esami strumentali, pur non evidenziando alterazioni patognomiche, risultano utili nella fase **diagnostica differenziale** con le altre patologie neurologiche. L'elettromiografia può identificare un pattern caratteristico, ma non sempre diagnostico, denominato BSAPs (*Brief, Small Abundant action Potentials*) (8). Tuttavia la mancanza di alterazioni compatibili con pattern BSAPs non esclude la malattia (1,9).

L'incidenza mondiale della sindrome è strettamente legata alla conoscenza della malattia da parte del medico e alla conseguente formulazione di un "sospetto diagnostico" che porta all'individuazione del caso, e vi è sicuramente una sottostima delle forme molto lievi e subcliniche, che non necessitano del ricovero ospedaliero.

I **primi sintomi** sono la costipazione, la sonnolenza e quelli conseguenti alla paralisi bulbare, come la difficoltà di suzione, il particolare tono del pianto e l'espressione del viso alterata (**tabella IV**).

In particolare, nella maggior parte dei casi è proprio la **costipazione** il primo segno, che può essere sottovalutato sia dalla madre che dal medico. I genitori invece osservano la **difficoltà di suzione**, identificata dalla madre che allatta al seno per la comparsa di dolore, sensazione di tensione e ingorgo mammario. Possono poi presentarsi ptosi, ipotonia generalizzata con difficoltà a mantenere il busto eretto (**floppy baby**) e perdita del controllo del capo, fino al coma e all'arresto respiratorio (1). I segni più evidenti di disturbi autonomici sono la secchezza delle fauci, la mancata lacrimazione, la ritenzione urinaria e la costipazione.

La gravità della paralisi dipende dal numero di terminazioni nervose interessate. Lo **spettro clinico** della malattia può andare da forme molto lievi e inapparenti a forme fatali quali la *Sudden Infant Death Syndrome* (SIDS) o morte in culla (10).

Tabella IV Manifestazioni cliniche del botulismo infantile

Manifestazioni d'esordio generalmente riferite dai genitori

- Stipsi (>3 gg)
- Apparente sonnolenza
- Suzione debole → turgore mammario
- Mancanza di espressione
- Pianto debole e acuto
- Apparente rigurgito

Manifestazioni cliniche conclamate di paralisi flaccida "discendente"

- Ptosi palpebrale
- Midriasi
- Difficoltà di suzione e di deglutizione
- Perdita dei riflessi protettivi delle vie aeree
- Perdita del controllo del capo
- Ipotonia
- Paralisi dei muscoli respiratori

Segni di disturbi autonomici

- Diminuzione della salivazione e della lacrimazione
- Atonia della vescica
- Dismobilità intestinale
- Instabilità pressoria

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

In base dei dati epidemiologici, le sindromi che possono essere confuse inizialmente con il botulismo infantile comprendono malattie sistemiche e malattie neurologiche. Ancora oggi negli Stati Uniti la sospetta sepsi è la più frequente causa di ospedalizzazione (**tabella V**) (3).

Nella **tabella VI** sono riportate le principali caratteristiche che differenziano il botulismo infantile da altre patologie che devono essere considerate nell'ambito della diagnosi differenziale (11).

Occorre tenere presente che un quadro sintomatologico particolarmente grave al ricovero può

confondere i segni caratteristici e ritardare la diagnosi effettiva di botulismo infantile (12).

CONFERMA DI LABORATORIO

La conferma di laboratorio è indispensabile per la definizione di caso.

Questa prevede la **presenza di tossina botulinica nel siero e/o nelle feci** del paziente, o la **presenza delle spore di *C. botulinum* o altri clostridi neurotossigeni nelle feci**.

Il Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB), formalizzato dal Ministero della Sanità nel 1996 (13), effettua la conferma di laboratorio dei casi sospetti.

In particolare, nel 1984, dopo l'identificazione dei primi casi di botulismo infantile, è stato varato un programma *ad hoc* per la sorveglianza attiva e lo studio della malattia (**box 1**). Ciò anche perché i primi casi italiani presentavano alcune peculiarità in relazione a un nuovo agente eziologico, identificato in un ceppo di *C. butyricum* produttore di tossina botulinica tipo E.

Questo lavoro di sorveglianza attiva ha permesso di raccogliere numerosi dati sia clinici che microbiologici sulla malattia, riportati in articoli scientifici e *case report*, e di fornire un supporto ai clinici coinvolti nella gestione dei casi facendo da punto di raccordo con le strutture specializzate, quali i Centri Antiveneni, spesso in collaborazione con l'*Infant Botulism Treatment and Prevention Program* (IBTPP) fondato e diretto da Stephen S. Arnon.

Tabella V Errori diagnostici più frequenti

Malattie sistemiche

- Sepsì
- Meningo-encefalite
- Disidratazione
- Intossicazione
- Malattie metaboliche congenite
- Malattie autoimmuni
- Ipotiroidismo

Malattie neurologiche

- Sindrome di Guillain-Barré
- Atrofia muscolare spinale
- Miastenia
- Poliomielite

Tabella VI Principali patologie in diagnosi differenziale con il botulismo infantile

Malattie	Elementi caratteristici del botulismo infantile
■ Sepsì	Normotermia, normalità dei parametri di flogosi, assenza di segni di shock
■ Meningo-encefalite	Normalità di rachicentesi ed elettroencefalogramma
■ Malattie metaboliche congenite	Normalità di emogasanalisi, elettroliti sierici e urinari, transaminasi, ammoniemia e acido lattico
■ Sindrome di Guillain-Barré (variante Miller Fisher)	Età generalmente <6 mesi; ROT normoevocabili, assenza di dissociazione albumino-citologica liquorale
■ Intossicazione da insetticidi organofosforici, o da benzodiazepine	Normalità delle colinesterasi plasmatiche, negatività delle indagini tossicologiche, assenza di risposta a flumazenil
■ Miastenia congenita	EMG: assenza di esaurimento dopo stimolazione ad alta frequenza
■ Atrofia muscolare spinale tipo 1	Esordio acuto/sub-acuto della malattia, oftalmoplegia, diminuzione del tono dello sfintere anale

Modificato da: Francisco, 2007 (11).

Box 1 Progetto Botulismo Infantile

Al fine di promuovere il riconoscimento, la diagnosi, e in generale le conoscenze sulla malattia, è stato varato nel 2007 un progetto di ricerca, denominato "Infant Botulism", nell'ambito del programma di collaborazione Italia-USA "Rare Diseases".

A tale progetto afferiscono Unità operative dell'Istituto Superiore di Sanità e del Centro Antiveneni (CAV) della Fondazione Maugeri di Pavia, con la collaborazione scientifica dell'Infant Botulism Treatment and Prevention Program (IBTPP) della California.

Obiettivo del progetto è quello di sviluppare la conoscenza della malattia attraverso materiale informativo diretto sia alla popolazione sia ai medici potenzialmente coinvolti nelle fasi di diagnosi precoce e trattamento (figure a lato), e di fornire un supporto specialistico da parte di medici tossicologi.

Attualmente, su proposta del professor Pasquale Di Pietro, presidente della Società Italiana di Pediatria, il progetto prevede lo sviluppo in uno studio pilota di sorveglianza attiva sulla malattia. A tale studio, al momento afferiscono fondamentalmente clinici che hanno un'esperienza diretta della malattia, avendo diagnosticato uno o più casi di botulismo infantile, oltre al Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB), che effettuerà le analisi di laboratorio.

Lo studio ha lo scopo di diagnosticare forme lievi di botulismo infantile mediante la ricerca delle spore in campioni fecali di neonati che presentino stipsi e almeno un sintomo di paralisi bulbare. Il metodo della Real Time PCR permetterà una rapida conferma diagnostica.

Si intende infine sensibilizzare la classe medica alla formulazione del sospetto diagnostico di botulismo infantile quando si presentino pazienti con quadro clinico suggestivo.

Oltre alle strutture attualmente coinvolte, il progetto è aperto all'inserimento di ulteriori Enti Ospedalieri che fossero interessati a partecipare. Per ulteriori informazioni si possono contattare:

■ Dr.ssa Lucia Fenicia
CNRB, Istituto Superiore di Sanità
Tel 06 49902254
e-mail: lucia.fenicia@iss.it

■ Prof. Pasquale Di Pietro
Presidente Società Italiana di Pediatria
Direttore DEA, Ospedale Gaslini, Genova
e-mail: pasqualedipietro@ospedale-gaslini.ge.it



La copertina e una pagina interna della brochure informativa destinata ai medici



La copertina e una pagina interna della brochure informativa destinata ai genitori

Le indagini di laboratorio prevedono analisi di campioni biologici, alimentari e ambientali. I metodi per la ricerca delle tossine e dell'agente eziologico sono quelli dei CDC con limitate modifiche. Questi sono fondamentalmente basati su test biotossicologici che prevedono l'uso di animali da laboratorio (**Mouse Test**). Al fine di ridurre l'uso degli animali, recentemente sono stati messi a punto metodi di **quadruplex PCR** e di **Real Time PCR** per la ricerca delle spore produttrici di tossine botuliniche tipo A, B, E, F. Tale metodo attualmente è utilizzato in parallelo con il **Mouse Test** per la diagnosi della malattia e la tipizzazione delle tossine.

Quando i campioni lo consentono, viene quantificata la tossina nel siero e nelle feci mediante calcolo della MDL/g e vengono numerate le spore tossigene.

Al fine di permettere il *follow up* della malattia viene studiata la persistenza nel tempo delle spore

Box 2 Conferma di laboratorio

Campioni da inviare, previo contatto telefonico, al Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo:

Per la **ricerca delle spore** neurotossigene
☐ feci o, in caso di stipsi, 4-5 tamponi rettali

Per la **ricerca delle tossine** botuliniche
☐ feci o, in caso di stipsi, circa 30 ml di liquido di lavaggio rettale (enema)

Recapiti:

Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo -
 Reparto Adempimenti - Comunitari - DSPVSA
 Istituto Superiore della Sanità
 Viale Regina Elena 299 - 00161 Roma
 Tel. 06 4990 2254
 Tel. 06 4990 2440 / 2441 (notturno e festivi)

Box 3 Scheda epidemiologica da allegare ai campioni diretti al CNRB

Istituto Superiore di Sanità

CENTRO NAZIONALE DI RIFERIMENTO PER IL BOTULISMO

Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare
 Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

SORVEGLIANZA BOTULISMO INFANTILE

SCHEDA DI ACCOMPAGNAMENTO DEI CAMPIONI

La presente scheda va compilata in stampatello in ogni sua parte e inviata unitamente ai campioni, all'Istituto Superiore di Sanità, Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare (DSPVSA), viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma.

Note per l'invio dei campioni:
 inviare più rapidamente possibile un campione di feci o tamponi rettali (in caso di stipsi) refrigerati e eventualmente un campione di siero (almeno 2 ml) avendo contatto telefonico con il Centro Nazionale di riferimento per il Botulismo (CNRB) tel. 06/4990 2254 fax 06/4938 7101.

Regione _____ Provincia _____ Comune _____ ASL _____

Ente Ospedaliero _____ Reparto _____

Indirizzo _____ tel. fax _____

Medico di riferimento _____

Data del ricovero _____ Motivo del ricovero _____

DATI ANAGRAFICI DEL PAZIENTE

Cognome _____ Nome _____

Sesso: M F Luogo e data di nascita _____

Residenza: città _____ via _____ CAP _____ tel _____

INFORMAZIONI SULLA FAMIGLIA

Padre: Cognome _____ Nome _____ Occupazione _____

Madre: Cognome _____ Nome _____ Occupazione _____

Altri figli: Età _____ Sesso M F Età _____ Sesso M F Età _____ Sesso M F

Presenza di animali domestici in casa (specificare) _____

ANAMNESI DEL CASO

- Nascita con parto: eutocico ☐ distocico ☐ cesareo ☐

- Peso alla nascita (in grammi) _____

- Allattamento: al seno ☐ per quanto tempo _____

latte in polvere ☐ per quanto tempo _____

allattamento misto ☐ per quanto tempo _____

altro tipo di allattamento (specificare) ☐ _____ per quanto tempo _____

- Uso di infusi vegetali (camomilla, etc.) (specificare) _____

da quanto tempo _____

- Utilizzazione di miele come dolcificante/sul succhiottino ☐ da quanto tempo _____ con
 quale frequenza _____

miele di produzione artigianale ☐ miele di produzione industriale ☐

ALIMENTAZIONE ALLO SVEZZAMENTO

☐ Integratori al latte (farine, biscotti, etc.) specificare _____

☐ altri alimenti (omogeneizzati, liofilizzati, frutta, etc.) (specificare) _____

prodotti di preparazione casalinga ☐ prodotti di preparazione industriale ☐

- Età all'inizio dello svezzamento (in mesi) _____

SEGNALI CLINICI

Segni Clinici / Sintomi	Al Ricovero	Riferiti dalla madre prima del ricovero. Indicare data di comparsa
Pianto/voce alterata		
Ipotonia		
Difficoltà di suzione		
Non controllo del capo		
Ptosi palpebrale		
Espressione del viso alterata		
Midriasi		
Rigurgito		
Irritabilità		
Torpace		
Dispnea		
Insult. Respiratoria		
Stipsi		
Addome timpanico		
Ritenzione urinaria		
Febbre (> 37,5 °C)		
Coma		
Altro		
Altro		

Farmaci assunti nelle settimane precedenti il ricovero _____

TRATTAMENTI IN OSPEDALE

Terapia farmacologica/dosaggio (specificare) _____

Alimentazione sondino naso-gastrico ☐

Ventilazione assistita ☐

Elettromiografia ☐ compatibile con il botulismo SI NO

tossigene nelle feci dei pazienti anche dopo guarigione clinica e dimissione ospedaliera.

Inoltre, per consentire l'individuazione del veicolo delle spore vengono analizzati campioni di alimenti (miele, prodotti per l'infanzia) e campioni di polvere ambientale.

Il CNRB è attivo 24 ore su 24 presso l'Istituto Superiore di Sanità ed è contattabile telefonicamente (ai numeri: 06 4990 2254 e, in orari notturni e in giorni festivi, 06 4990 2440-2441) (**box 2**).

I **campioni da inviare al CNRB** sono:

- un campione di feci o, in caso di stipsi, 4-5 tamponi rettali per la ricerca delle spore neurotossigene;
- un campione di feci o, in caso di stipsi, circa 30 ml di liquido di lavaggio rettale (enema) per la ricerca delle tossine botuliniche.

I campioni vanno inviati unitamente alla scheda epidemiologica (**box 3**), previo contatto telefonico, al seguente indirizzo:

Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo
Reparto Adempimenti Comunitari, DSPVSA
Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena 299- 00161 Roma.

TRATTAMENTO

Il trattamento si basa fondamentalmente su idonee **terapie di supporto (tabella VII)**.

Il paziente viene generalmente ricoverato in Unità di Terapia Intensiva a causa della frequente necessità di supporto respiratorio e alimentazione nasogastrica.

L'intubazione dovrebbe essere effettuata a scopo profilattico. Infatti, l'affaticamento della muscolatura delle vie aeree superiori può progredire in collasso della muscolatura del faringe, ostruzione delle vie respiratorie e apnea. Il monitoraggio transcutaneo della CO₂ è utile per decidere quando intubare.

Nel trattamento del botulismo infantile non è previsto l'uso di antibiotici, che vengono eventualmente usati con prudenza per curare complicanze della malattia, in considerazione del fatto che la lisi della cellula batterica libera ulteriore tossina e quindi può aggravare la sintomatologia neurologica (3).

Per il trattamento specifico del botulismo infantile

Tabella VII Trattamento del botulismo infantile

MISURE DI SUPPORTO

- Ricovero in Unità di Terapia Intensiva
- Supporto respiratorio
- Sondino nasogastrico

Da evitare* o da usare con prudenza*

- Antitossina equina*
- Antibiotici* (in caso di complicazioni)

Trattamento specifico

- Baby BIG (antitossina umana) distribuito dal California Department of Health Service attraverso l'*Infant Botulism Treatment and Prevention Program* (IBTPP)

non è consigliabile l'uso dell'antitossina prodotta con siero equino eterologo. Attualmente negli USA è prodotta un'antitossina prodotta in volontari umani, BIG-IV (*Botulism Immune Globulin - Intravenous Human*) specifica per il trattamento del botulismo infantile (14). Il farmaco denominato Baby BIG è autorizzato dalla Food and Drug Administration e distribuito su richiesta in tutto il mondo dal California Department of Health Service.

L'uso del Baby BIG negli USA ha ridotto con successo i tempi di ospedalizzazione e la necessità di ventilazione meccanica e nutrizione nasogastrica. L'uso dell'antitossina, inoltre, riduce i rischi derivanti da un eventuale trattamento antibiotico (**tabella VIII**). La durata della malattia varia da pochi giorni a mesi, e la guarigione dipende dal tempo necessario a formare nuove giunzioni neuromuscolari a livello della piastra motoria.

COMPLICAZIONI

I dati epidemiologici riportano un ampio spettro di complicazioni registrate durante la degenza ospedaliera, alcune generali altre conseguenti l'intubazione (**tabella IX**).

Quelle generali includono l'arresto respiratorio con conseguente encefalopatia ipotossica, danno cerebrale irreversibile, l'arresto cardiaco, la sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiu-

Tabella VIII Antitossina equina e immunoglobuline umane a confronto

Antitossina equina trivalente (anti A, B, E)

- ADR: gravi (anafilassi o malattia da siero)
- Emivita breve (5-7 giorni)
- Sensibilizzazione alle proteine equine

Baby BIG (BIG-IV) (anti A, B)

- ADR: lieve rash eritematoso (BIG-IV group n = 65)
- Emivita media (28 giorni)
- Concentrazione efficace per 6 mesi

retico con conseguente iponatriemia, iposmolalità serica e iperosmolalità. Sono anche riportate infezioni secondarie del tratto urinario o di natura nosocomiale. Una complicanza riscontrata nella casistica americana e in quella italiana è l'insorgenza di gravi coliti dovute al *Clostridium difficile*, il quale, essendo presente in maniera asintomatica nel lume intestinale dei neonati, riesce a moltiplicarsi proprio in seguito alla paralisi causata dalla tossina botulinica (15-17).

Le complicazioni respiratorie sono generalmente conseguenti all'intubazione.

FONTI DI INFEZIONE

Le spore dei clostridi neurotossigeni sono presenti normalmente in tutti i tipi di ambiente, sia terrestre che acquatico, pertanto il suolo e la polvere giocano sicuramente un ruolo critico quale sorgente di clostridi per i neonati.

Lo studio dei casi di botulismo infantile ha permesso di correlare l'insorgenza della malattia con l'inhalazione di spore presenti nell'ambiente circostante il neonato. Spore tossigene dello stesso tipo di quelle identificate nelle feci dei pazienti sono state infatti identificate nel **suolo** e in campioni di **polvere domestica**, dimostrando la possibilità di contaminazione ambientale (1, 18).

Questa via è stata sospettata anche per quanto riguarda i casi italiani. Nel corso dello studio degli ultimi casi è emerso che nell'abitazione erano stati effettuati, nei giorni precedenti l'inizio della sintomatologia, lavori di ristrutturazione.

Dati epidemiologici americani hanno anche correlato casi di botulismo infantile ad ambienti secchi e ventosi, ad attività lavorative agricole svolte dai genitori, a presenza di lavori edili nelle vicinanze dell'abitazione del bambino. A Los Angeles, per esempio, si verificò un picco di casi dopo il terremoto del 1994 (**tabella X**).

Il **miele** è il solo veicolo alimentare sicuramente correlato, da evidenze epidemiologiche e di laboratorio, al botulismo infantile (19), con l'eccezione di un caso in Inghilterra, collegato al consumo di latte in polvere.

I neonati assumono miele principalmente quando viene posto sul succhiotto oppure viene aggiunto come dolcificante nel latte in polvere e negli infusi. Il miele, in quanto prodotto naturale, può contenere le spore che le api raccolgono durante la loro attività. Nel miele le spore possono sopravvivere -

Tabella IX Complicazioni generali

Generali

- Arresto respiratorio → encefalopatia ipotossica e danno cerebrale irreversibile o morte
- Arresto cardiaco
- Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico
- Otite media (da disfunzione della tuba di Eustachio o da uso di sondino nasogastrico)
- Infezioni del tratto urinario, o da uso di catetere vescicale
- Setticemia da catetere intravascolare
- Colite grave da *Clostridium difficile*
- Instabilità autonoma
- Polmonite

Complicazioni conseguenti l'intubazione

- Atelectasie ricorrenti
- Tracheite
- Granuloma tracheale da tubo endotracheale
- Estubazione non intenzionale
- Stenosi subglottica
- Tracheomalacia

ma non moltiplicarsi e produrre tossina - in dipendenza delle sue caratteristiche chimico-fisiche, in particolare la disponibilità di acqua (A_w), che è strettamente correlata alla concentrazione in zuccheri. Inoltre, i trattamenti convenzionali utilizzati per distruggere le spore non possono essere usati nel caso del miele perché altererebbero le caratteristiche organolettiche del prodotto, rendendolo non idoneo al consumo umano.

Indagini effettuate in diversi paesi su campioni di miele presenti in commercio hanno evidenziato la presenza di spore di *C. botulinum* nel 2-7% dei campioni esaminati, con una notevole variazione tra le differenti aree geografiche, ma in generale con cariche molto basse.

Ricerche effettuate, invece, su campioni di miele coinvolti in casi di botulismo infantile, ha rilevato cariche di *C. botulinum* notevolmente più alte, fino a circa 10^4 spore/kg, anche se la ragione di questo rilevamento non è chiara (20). Infatti, i livelli di pH (3,4-5,5) e di A_w (0,5-0,6) che si raggiungono nel prodotto finale sono sicuramente inibenti la crescita e tossinogenesi di *C. botulinum*, benché le sue spore rimangano vitali.

Recentemente, indagini effettuate in Argentina hanno evidenziato la presenza di spore di *C. botulinum* in campioni di camomilla e di altri vegetali disidratati diffusamente utilizzati per preparare infusi destinati ai neonati (21).

CARATTERIZZAZIONE DEI CLOSTRIDI

L'agente eziologico del botulismo umano è classicamente il *C. botulinum*, produttore di tossine tipo A, B, E e molto raramente F.

Dati epidemiologici indicano che la maggior parte dei casi di botulismo infantile nel mondo sono causati da *C. botulinum* tipo A e tipo B.

Dal 1979, però, sono state isolate altre specie di clostridi in grado di sintetizzare tossine botuliniche.

In particolare, il *Clostridium baratii*, produttore di tossina tipo F, isolato in dieci casi di botulismo infettivo intestinale (3 neonati e 6 adulti negli USA, un neonato in Ungheria e un possibile caso di botulismo alimentare in California), e il *Clostridium butyri-*

Tabella X Fonti di infezione

Fonti	Provenienza
■ Ambientali	
- polveri	- lavori di ristrutturazione - attività agricole - cantieri edili e stradali - clima secco e ventoso - terremoti
■ Alimentari	
- miele	- materiali raccolti dalle api
- infusi vegetali	- terreno

cum, produttore di tossina tipo E, isolato in sei casi di botulismo infettivo intestinale (4 neonati, 2 ragazzi) in Italia, un caso in Giappone e uno negli USA, e da tre episodi di botulismo alimentare, che hanno interessato 6 pazienti in Cina (alcuni dei quali con colonizzazione intestinale), 34 in India, e uno in Italia.

EPIDEMIOLOGIA

Il botulismo infantile è stato diagnosticato in tutti i continenti tranne l'Africa, ma con incidenze molto diverse (22).

La maggiore incidenza si è riscontrata negli USA, dove è al primo posto tra le forme di botulismo con circa 80-110 casi l'anno e un'incidenza di circa 2 per 100.000 nati vivi; seguono l'Argentina, l'Australia e l'Italia con 29 casi dal 1984 al 2008 e un'incidenza dello 0,2 per 100.000 nati vivi (**figure 1 e 2**).

L'Italia presenta la casistica più numerosa nell'ambito dell'Unione Europea. Questo può essere messo in relazione con l'esistenza di un Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo e alla maggiore conoscenza della malattia da parte dei medici, soprattutto in alcuni ospedali.

Le caratteristiche cliniche, microbiologiche ed epidemiologiche della casistica italiana si trovano dettagliate in precedenti lavori (5,6,16,23,24).

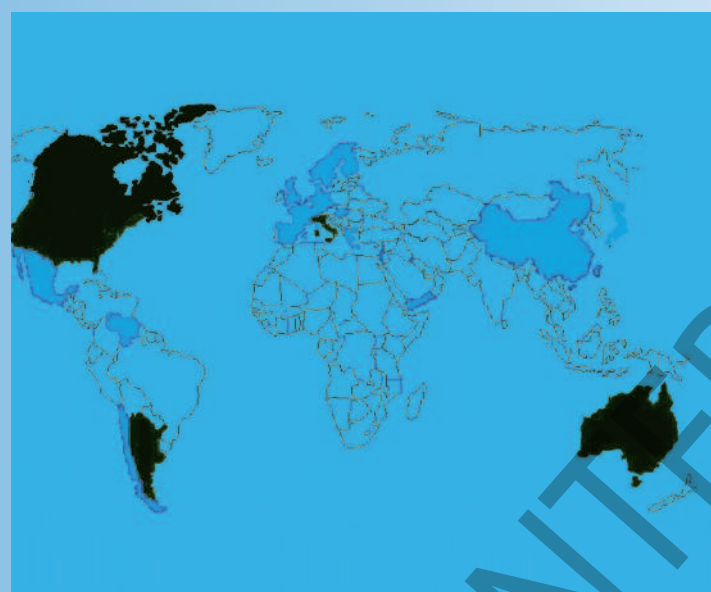
Sinteticamente, alcuni aspetti peculiari della nostra casistica sono: il frequente isolamento di un ceppo di *C. butyricum* neurotossigeno e la concomitante presenza di grave sintomatologia gastroenterica, che ha portato in alcuni casi a intervento chirurgico.

co per sospetta appendicite. In tale occasione è stata rilevata la presenza del diverticolo di Meckel come probabile fattore predisponente. La sintomatologia enterica è stata correlata successiva-

mente al *Clostridium difficile*.

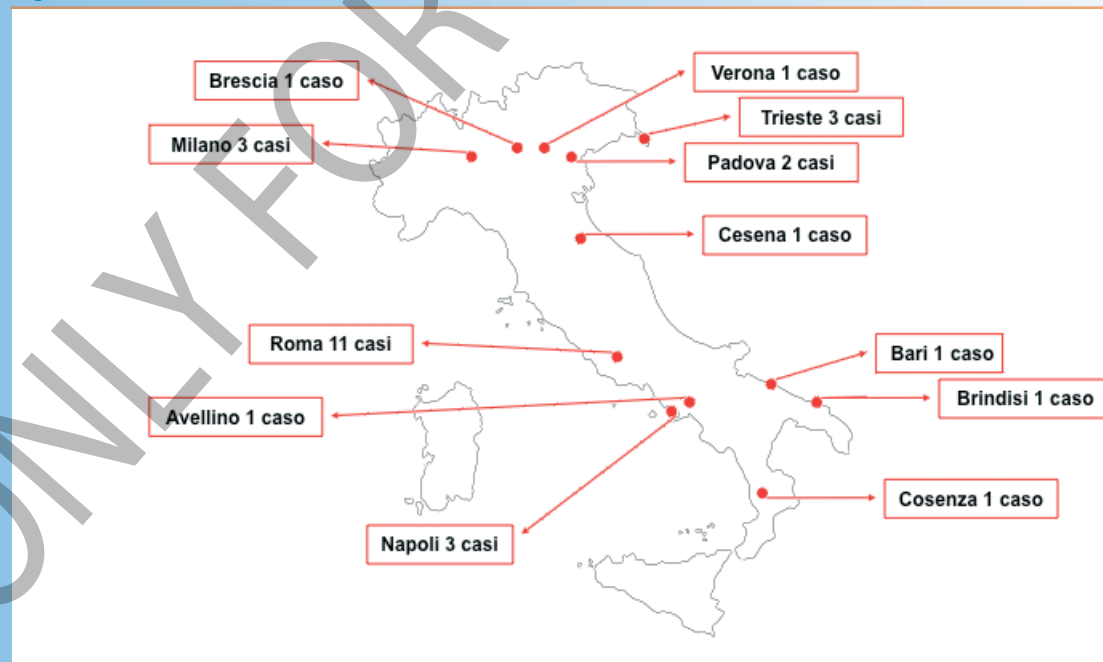
Per quanto riguarda la correlazione all'ingestione di miele, su 29 casi 17 avevano assunto miele nei giorni precedenti l'inizio della sintomatologia e in

Figura 1 Diffusione del botulismo infantile nel mondo 1976-2007



Paese	n. di casi	Paese	n. di casi
USA	2419	Cina	2
Argentina	410	Danimarca	2
Australia	32	Israele	2
Italia	28	Ungheria	2
Canada	27	Finlandia	1
Giappone	24	Grecia	1
Spagna	11	Kuwait	1
Regno Unito	6	Messico	1
Francia	4	Rep. Ceca	1
Germania	4	Svizzera	1
Norvegia	4	Taiwan	1
Cile	3	Venezuela	1
Paesi Bassi	3	Yemen	1
Svezia	3		

Figura 2 Botulismo infantile in Italia 1984-2008



14 è stato possibile analizzare residui dell'alimento. In 4 casi sono state isolate spore di *C. botulinum*, ma solo in un caso si trattava dello stesso sierotipo di quello delle spore isolate dalle feci (23).

D'altra parte, anche l'andamento epidemiologico del botulismo infantile negli USA registra un decremento nella correlazione all'ingestione di miele, e ciò sembra dipendere dalla maggiore propensione dei medici a sospettare la malattia anche in assenza di consumo di miele da parte del paziente (21).

CONCLUSIONI

Il botulismo infantile è una sindrome neuromuscolare molto seria, ma con una bassa mortalità.

La malattia, diversamente dal classico botulismo alimentare, non è un'intossicazione (ingestione di tossina preformata in un alimento) ma una tossiemia causata dalla tossina botulinica prodotta nel lume intestinale da spore neurotossigene ingerite che hanno avuto la possibilità di germinare e moltiplicarsi.

La fonte delle spore è ambientale, e i veicoli finora individuati tramite indagini epidemiologiche e di laboratorio sono il miele e, in rari casi, la polvere di casa. Considerando la diffusione ambientale di spore botuliniche e la scarsa frequenza dei casi clinici di botulismo infantile, si deduce l'importanza dei fattori individuali, come la composizione del microbiota intestinale e la dieta, nel determinare se un dato bambino che ingerisce spore svilupperà o no la malattia (3). I dati epidemiologici indicano che il 90% dei casi sono stati diagnosticati negli USA, soprattutto in California.

Ciò è da mettere in relazione a una maggiore conoscenza della malattia da parte dei medici. Dagli anni Settanta, infatti, è stato varato in California l'*Infant Botulism Treatment and Prevention Program* (IBTPP), dedicato allo studio e la diffusione delle informazioni sulla malattia.

I dati statunitensi trovano riscontro nella epidemiologia italiana, che è la più numerosa a livello europeo, in cui la maggior parte dei casi è stata diagnosticata in pochi ospedali, a dimostrazione del

fatto che, dopo la prima esperienza, i medici sono predisposti a formulare il sospetto diagnostico. Si reputa quindi che anche nel nostro paese la malattia, sia sottostimata, soprattutto nelle forme lievi.

RACCOMANDAZIONI

Il botulismo infantile è una malattia ancora poco conosciuta. Ciò rende indispensabile un intervento di informazione indirizzata a pediatri, neurologi e infettivologi, sui vari aspetti della sindrome, al fine di indirizzarne l'orientamento diagnostico nei casi sospetti.

Il botulismo infantile dovrebbe essere sospettato in neonati che presentino stipsi e ipotonia. I fattori predisponenti principali sono l'età e il dismicrobismo intestinale.

Il miele è l'unico alimento correlato al botulismo infantile, che può essere eliminato dalla dieta dei neonati senza problemi ed evitato come dolcificante sui succhiotti.

D'altra parte, nell'indirizzare le madri in tal senso, i pediatri dovrebbero illustrare con chiarezza il significato di questa restrizione, eliminando eventuali dubbi sull'intrinseca tossicità o pericolosità del miele, e circoscrivendo chiaramente il problema a bambini di età inferiore a un anno.

Tale precauzione deve essere concomitante a una campagna di informazione diretta a genitori, pediatri e presidi ospedalieri sul botulismo infantile e sull'esatta correlazione tra fonte di spore e insorgenza della malattia.

PER APPROFONDIRE

Arnon SS. Botulism as an intestinal toxemia. In: Blasser MJ, Smith PD, Radvin JL, et al (eds). *Infections of the gastrointestinal tract*. New York (NY, USA): Raven Press, 1995 (p. 257-71).

Arnon SS. Infant Botulism. In: Fergin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al (eds). *Textbook of pediatric infectious diseases* - 5th edition. Philadelphia: Saunders, WB, 2004 (p. 1758-66).

Arnon SS, Damus K, Chin J. Infant botulism: epidemiology and relation to sudden infant death syndrome. *Epidemiol Rev* 1981;3:45-66.

Arnon SS, Midura TF, Damus K, et al. Honey and other environmental risk factors for infant botulism. *J Pediatr* 1979;94:331-6.

Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, et al. Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism. *N Engl J Med* 2006;354:462-71.

Barash J, Hsia J, Koepke R, et al. Simultaneous presence of *Clostridium difficile* and *Clostridium botulinum* in patients with Infant Botulism. In Proceedings 2008 Meeting of the Interagency Botulism Research Coordinating Committee (IBRCC) 2008 September 14-18. Philadelphia, PA, USA.

Bianco MI, Luquez C, de Jong LI, et al. Presence of *Clostridium botulinum* spores in *Matricaria chamomilla* (chamomile) and its relationship with infant botulism. *Int J Food Microbiol* 2008;121:357-60.

Burr DH, Sugiyama H. Susceptibility to enteric botulinum colonization of antibiotic-treated adult mice. *Infect Immun* 1982;36:103-6.

CDC. Botulism case definition. *MMWR* 1997;46 (RR10) (May 02):1-55.

Dodds KL. Worldwide incidence and ecology of infant botulism. In: Hauschild AH, Dodds KL (eds). *Ecology and control food*. New York (NY, USA): Marcel Dekker Inc, 1993 (pp. 105-20).

Fenicia L, Anniballi F, Aureli P. Intestinal toxemia botulism in Italy, 1984-2005. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26: 385-94.

Fenicia L, Anniballi F, Pulitano S, et al. A severe case of infant botulism caused by *Clostridium botulinum* type A with concomitant intestinal viral infections. *Eur J Pediatr* 2004;163:501-2.

Fenicia L, Da Dalt L, Anniballi F, et al. A case of infant botulism due to neurotoxicogenic *Clostridium butyricum* type E associated with *Clostridium difficile* colitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:736-8.

Fenicia L, Ferrini AM, Aureli P, et al. A case of infant botulism associated with honey feeding in Italy. *Eur J Epidemiol* 1993;9:671-3.

Fenicia L, Franciosa G, Pourshaban M, et al. Intestinal toxemia botulism in two young people, caused by *Clostridium butyricum* type E. *Clin Infect Dis* 1999;29:1381-7.

Francisco AM, Arnon SS. Clinical mimics of infant botulism. *Pediatrics* 2007;119:826-8.

Johnson RO, Clay SA, Arnon SS. Diagnosis and management of infant botulism. *Am J Dis Child* 1979;133:586-93.

Koepke R, Sobel J, Arnon SS. Global occurrence of infant botulism, 1976-2006. *Pediatrics* 2008;122:e73-82.

Long SS (ed). *Clostridium botulinum* (botulism) - 2nd edition. 2002.

Ministero della Sanità. Misure di prevenzione e controllo delle intossicazioni da botulino (Circolare n.9). 1996.

Mitchell WG, Tseng-Ong L. Catastrophic presentation of infant botulism may obscure or delay diagnosis. *Pediatrics* 2005;116:e436-8.

Montecucco C, Schiavo G. Tetanus and botulism neurotoxins: a new group of zinc proteases. *Trends Biochem Sci* 1993;18:324-7.

Nevas M, Lindstrom M, Virtanen A, et al. Infant botulism acquired from household dust presenting as sudden infant death syndrome. *J Clin Microbiol* 2005;43:511-3.

Schechter R, Peterson B, McGee J, et al. *Clostridium difficile* colitis associated with infant botulism: near-fatal case analogous to Hirschsprung's enterocolitis. *Clin Infect Dis* 1999;29:367-74.