

Botulisme hos spædbørn

Afdelingslæge Thomas Hoffmann, overlæge Kåre Mølbak & overlæge Anders Pærregaard

STATUSARTIKEL

Hvidovre Hospital,
Børneafdelingen, og
Statens Serum Institut

Selv om fødevarebåren botulisme – »pølseforgiftning« – i Danmark er en meget sjælden form for fødevareforgiftning, er den kendt af de fleste læger.

I modsætning hertil er spædbarnsbotulisme (SB) et mindre kendt og muligvis underdiagnosticeret syndrom. Hvor fødevarebåren botulisme skyldes indtagelse af fødevarer med præformeret toksin, skyldes SB indtagelse af sporer. Sporerne omdannes i tarmkanalen til toksinproducerende bakterier. Kolonisering kan finde sted, fordi den normale tarmflora, som hos ældre individer kan beskytte mod formering af *Clostridium botulinum*, endnu ikke er stabil hos spædbørn. Efter kolonisering frigøres botulinumtoksin, som optages gennem tarmvæggen. Tilstanden har et bredt klinisk spektrum, der strækker sig fra let kranie-nervepåvirkning, hypotoni og obstipation til progredierende generaliseret symmetrisk slap parese og respiratorkrævende kompromitteret respiration. Kendskab til denne potentielt fatale tilstand er vigtig. Tidlig diagnose og behandling med antitoksin er afgørende, eftersom en betragtelig andel af børnene i modsat fald vil få behov for langvarig og intensiv understøttende behandling [1-3].

FORMER FOR BOTULISME

Der findes tre kliniske former for botulisme, der alle er sjældne. Alle forårsages af neurotoksin, der er produceret af *C. botulinum*, som er en sporedannende, obligat anaerob og naturligt forekommende grampositiv bakterie. Bakteriesporerne findes over hele kloden i jord. 1) Klassisk fødevarebåren botulisme skyldes præformeret toksin i uhensigtsmæssigt kon-

serverede, anaerobt opbevarede og utilstrækkeligt varmebehandlede fødevarer. 2) Sårbotulisme ses ved stærkt kontaminerede sår og skyldes i lighed med spædbarnsbotulisme dannelse af neurotoksin in vivo. Ses bl.a. hos stiknarkomaner [1-5]. 3) Spædbarnsbotulisme er i USA den hyppigste form for botulisme, men er kun registreret to gange i Danmark, inklusive det tilfælde, som beskrives af *Bybeck et al* i dette nummer af Ugeskriftet [6]. Tilstanden er påvist på alle kontinenter, men begrænset til få lande. Dette repræsenterer formentlig underdiagnosticering og underrapportering. Halvfems procent af de globale SB-tilfælde diagnosticeres i USA, primært pga. opmærksomhed på tilstanden. Fra 1976 til 2006 er 2.419 tilfælde registreret i USA og 524 tilfælde udenfor USA. Årligt diagnosticeres 80-100 tilfælde i USA, men det reelle tal skønnes at være > 250 [7]. Omkring 90% af spædbørn med botulisme er under et halvt år gamle. I meget sjældne tilfælde kan SB findes hos voksne, og derfor er betegnelsen intestinal botulisme ved at vinde indpas. I modsætning til fødevarebåren botulisme optræder SB næsten udelukkende sporadisk [1-5].

SMITTE

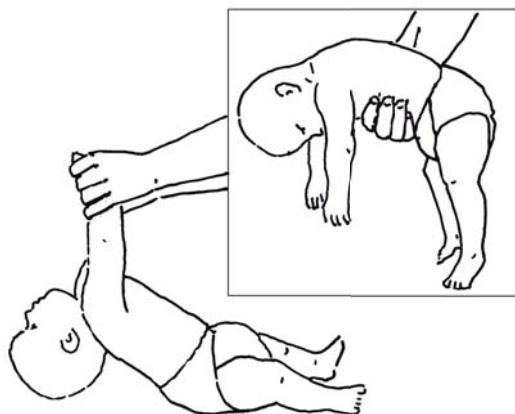
Honningindtagelse er den vigtigste risikofaktor for at udvikle SB, men forårsager kun op til 20% af tilfældene. Kilden til de resterende 80% er ukendt. Ved undersøgelse af et bredt udvalg af fødevarer er sporer af *C. botulinum* påvist i op til 25% af de testede honningprodukter. Honning bør derfor ikke gives til børn, der er yngre end 12 måneder. Præformeret toksin er ikke blevet påvist i føde, der er indtaget af patienter med SB [8, 9].

PATOGENESE

Toksinet binder sig irreversibelt til præsynaptiske, kolinerge receptorer på de motoriske endoplader, hvilket forhindrer frigivelsen af acetylcholin fra den præsynaptiske neuron og dermed forårsager neuromuskulær blokade. Synapsen beskadiges permanent. Funktionen genvindes først efter dannelse af et nyt axon og en ny synapse, hvilket kan tage flere måneder. Sequelae ses sjældent [1, 3, 12].

SYMPTOMER

SB har et bredt klinisk spektrum, idet nogle patienter



Generaliseret hypotoni er et karakteristisk symptom.

ikke har behov for indlæggelse, mens andre har behov for månedlang, intensiv behandling, herunder respiratorbehandling og sondeernæring. SB kan være vanskeligt at erkende, idet symptomerne initialt oftest er uspecifikke og optræder snigende sammenlignet med klassisk botulisme (**Tabel 1**).

Tilstanden er klassisk karakteriseret af nogle dages obstipation, som kan have karakter af paralytisk ileus efterfulgt af subakut progression af symmetriske neurologiske udfald med kranienervpåvirkning. Hypotoni med svækkede dybe senereflekser breder sig distalt og kan progrediere til universel slap parese og respirationsinsufficiens. Sensoriet er som oftest upåvirket, men barnet kan give indtryk af at være sløvt eller irritabelt. Gråden er svag, sutte- og synkefunktion er besværet, ansigtsmimikken mindre udtalt og øjenmuskelfunktion påvirket i form af specielt ptose og mydriasis (*bowel loops and eyelid droops*) [10]. Helt eller delvist tab af hovedkontrol ses ofte. Tilstanden udvikler sig i løbet af timer til nogle dage fra påvirkning af kranienerveinnerverede muskelgrupper til descending, symmetrisk slappe pareser. Diskrepans mellem abnorme neurologiske fund og et alment upåvirket barn er ofte fremtrædende. Vitale parametre er normale. Pareserne er mest udtalte 1-2 uger efter debut. Prognosen er generelt god. Symptomerne forsvinder typisk over nogle uger til måneder i modsat rækkefølge af hvilken, de optrådte [1-5].

DIAGNOSE

Diagnosen stilles på baggrund af det kliniske billede og verificeres ved, at der i serum eller afføring påvises neurotoksin i et *bioassay* i mus (Statens Serum Institut (SSI)). Undersøgelsen er positiv, såfremt der ved intraperitoneal injektion af testmateriale i mus optræder symptomer, der er forenelige med botulisme, og som kan ophæves ved indgift af antitoksin. Toksinet kan påvises i afføringen i op til fire måneder efter symptomdebut, dvs. ofte efter at barnet er blevet klinisk rask. Testens sensitivitet angives at være 33-44%, men varierer omvendt proportionalt med tid siden symptomdebut. *C. botulinum* kan også dyrkes fra afføring, og toksintypen bestemmes ved specifik molekylærbiologisk undersøgelse [1, 4].

Serum (5-10 ml) skal tages snarest muligt efter, at diagnosen er sandsynliggjort og inden evt. serumbehandling, idet antitoksin neutraliserer cirkulerende toksin. Da barnet ofte er obstiperet, kan det være nødvendigt at give et lavement. Potentielt kontaminerede fødekilder skal sikres i original beholder. *C. botulinum* i fæces eller fødeemner identificeres ved konventionel mikrobiologisk teknik. Elektromyogram kan støtte en tidlig diagnose, men er smertefuld og

udføres derfor ikke på børn [11]. Rutinelaboratorietest er generelt normale. Undersøgelse af spinalvæske viser normale forhold – specielt er proteinkoncentrationen normal til forskel fra Guillain-Barrés syndrom. Person til person-smitte er ikke beskrevet [1].

Botulisme, herunder SB, er en individuelt anmeldelsespligtig sygdom.

DIFFERENTIALDIAGNOSE

Der er mange differentialdiagnoser til SB (**Tabel 2**). Barnet kan initialt mistænkes for sepsis eller neurologisk lidelse. Udfaldene ved poliomyelitis er associeret med asymmetriske fund og pleocytose i cerebrospinalvæsken (CSV). Kongenit myasthenia gravis kan usandsynliggøres eller afkræftes ved tensilontest. Guillain-Barrés syndrom udviser typisk ascenderende pareser og er sjældent hos børn under et år

BEHANDLING

Mortaliteten ved SB er reduceret meget, særligt gennem de seneste årtier pga. forbedret intensiv, understøttende behandling – primært optimeret respiratorbehandling.

 TABEL 1

| Symptomer ved spædbarnsbotulisme. | |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| | Obstipation |
| | Ptose |
| | Mydriasis |
| | Nedsat sutte- og synkefunktion |
| | Savlen |
| | Mimikfattig |
| | Sløvhed |
| | Svag gråd |
| | Tab af hovedkontrol |
| | Hypotoni |
| | Pareser |
| | Respirationsinsufficiens |

 TABEL 2

Differentialdiagnose til spædbarnsbotulisme.

| | |
|-----------------------|---|
| <i>Infektion</i> | Sepsis, meningitis, encephalitis |
| <i>Metabolisk</i> | Elektrolytforstyrrelser (hyponatriæmi), hypothyroidisme, organisk aciduri |
| <i>Toksiner</i> | Tungmetaller, alkoholer, antikolinergika, narkotiske stoffer |
| <i>Neuromuskulært</i> | Guillain-Barrés syndrom, poliomyelitis, kongenit myasthenia gravis, muskulær dystrofi og kongenit myopati |

**FAKTABOKS**

Spædbarnsbotulisme er en sjælden, men formentlig underdiagnosticeret sygdom.

Rammer oftest spædbørn < 6 måneder.

Karakteristiske symptomer er pludselig obstipation, ptose, mydriasis og hypotoni.

Hurtig diagnose er vigtig, da specifik behandling er mulig.

Tilstanden har god prognose, men understøttende behandling kan være langvarig.

Spædbarnsbotulisme er anmeldelsespligtig.

Honning bør derfor ikke gives til børn, der er yngre end 12 måneder.

Antitoksinbehandling

Den eneste specifikke behandling af SB er intravenøs indgift af botulisme-antitoksin. Humant botulisme-immunglobulin (BIG) blev i 2003 i USA registreret til behandling af SB, *Baby-BIG*. Godkendelsen var baseret på et femårigt placebo-kontrolleret og dobbeltblindet, randomiseret klinisk studie af enkelt-dosis-BIG, der omfattede 122 spædbørn, samt et efterfølgende landsdækkende *open label*-studie, der omfattede 382 patienter. Behandling med BIG i det randomiserede studie reducerede indlæggelsestiden fra 5,7 uger til 2,6 uger og reducerede indlæggelsestiden i det senere studie med 2,2 uger [12]. I Danmark er dette ikke tilgængeligt, og i stedet benyttes immunoglobulin, der er udvundet fra immuniserede får. Der foreligger ingen data på, hvor effektivt dette antitoksin er i forhold til behandling af SB.

Antitoksin kan bremse progression af symptomer og forkorte varighed af paralyser og dermed behov for understøttende behandling og hospitalsophold. Behandlingen bør gives så tidligt som muligt til spædbørn, der er mistænkt for botulisme, for at forhindre yderligere neuromuskulær blokade, idet botulisme-immunglobulinet kun neutraliserer de toksinmolekyler, som endnu ikke er bundet til nerveenderne. Der er ikke effekt af yderligere antitoksinbehandling. Hypersensitivitetsreaktion ses hos 10% [13].

Understøttende behandling

Børn med svær spædbarnsbotulisme er i risiko for respirationsinsufficiens, som generelt opstår inden for den første indlæggelsesuge. De mest alvorlige tilfælde er indlagt i op til to måneder [1]. Hurtig adgang til intensiv behandling er afgørende, idet aspiration eller apnø kan optræde, hvorfor monitoring af vitale værdier bør opretholdes, indtil respiration, hosterefleks og synkefunktion er genetablerede.

Der vil ofte være behov for sondeernæring gennem flere uger.

Anden behandling

Som følge af blæreatoni kan der være behov for blærekateter. Mængden af *C. botulinum* og toksin i tarmen kan reduceres med aktivt kul eller laksantia, hvis ikke tarmen er paralytisk. Klinisk effekt er dog ikke dokumenteret [4].

Antibiotika

Anbefales ikke. Symptomvarigheden afkortes ikke. Mængden af frit toksin kan forøges, og den normale tarmflora kan påvirkes til fordel for *C. botulinum*. Aminoglykosider kan forstærke den neuromuskulære blokade som følge af direkte påvirkning af synapser og bør specielt undgås [1, 5].

PROGNOSE

Prognosen er forbedret meget efter introduktion af botulisme-antitoksin. Dødeligheden er nu mindre end 2%, og indlæggelsesvarighed og behovet for respiratorbehandling er reduceret. Gennemsnitligt er respiratorbehandling nødvendig i 23 dage, og spædbørnene kan indtage føde oralt 51 dage efter indlæggelse, som varer 44 dage i gennemsnit. Neurologiske sequelae ses sjældent. Recidiv kan ses, oftest inden for to uger efter udskrivelse og stadig med god prognose. *C. botulinum* og dets toksin udskilles i afføringen i op til måneder efter udskrivelse [1-4, 8].

Ved mistanke om SB kontaktes SSI omgående med henblik på fremskaffelse af antitoksin samt for at aftale indsendelse af prøvemateriale til verifikation. Idet tidsfaktoren er væsentlig, bør man ikke afvente svar på analysen, men behandle med antitoksin alene på den kliniske mistanke. Desuden skal spædbarnet indlægges, og vitale parametre overvåges. Behandling derudover er supportiv. Alment kendskab til tilstanden er vigtig, dels af hensyn til diagnostik og behandling af patienten, dels for at sikre en hurtig epidemiologisk overvågning gennem anmeldelsessystemet for smitsomme sygdomme, og endelig for at etablere korrekt indsamling og analyse af mulige kontaminerede fødeemner.

KORRESPONDANCE: Thomas Hoffmann, Børneafdelingen, Hvidovre Hospital, 2650 Hvidovre. E-mail: thoffmann@dadnet.dk.

ANTAGET: 6. januar 2010.

FØRST PÅ NETTET: 1. marts 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Brook I. Infant botulism. *J Perinatol* 2007;27:175-80.
2. Cox N, Hinkle D. Infant botulism. *Am Fam Physician* 2002;65:1388-92.
3. Sobel J. Botulism. *Clin Infect Dis* 2005;41:1167-73.
4. Domingo R, Haller J, Gruenthal M. Infant botulism: two recent cases and literature review. *J Child Neurol* 2008;23:1336-46.
5. Fencia L, Anniballi F. Infant botulism. *Ann Ist Super Sanita* 2009;45:134-46.

6. Balslev T. Infant botulism. The first culture-confirmed Danish case. *Neuropediatrics* 1997;28:287-8.
7. Koepke R, Sobel J, Arnon S. Global occurrence of infant botulism 1976-2006. *Pediatrics* 2008;122(1):e73-82.
8. Byard R, Moore L, Arnon SS. Clostridium botulinum and sudden infant death syndrome: a 10 year prospective study. *J Paediatr Child Health* 1992;28:156-7
9. Spika J, Shaffer N, Hargrett-Bean N et al. Risk factors for infant botulism in the United States. *Am J Dis Child* 1989;143:828-32.
10. Spiegelman J, Cescon D. Bowel loops and eyelid droops. *CMAJ* 2008;179:927-9.
11. Witoonpanich R, Vichayanrat E, Tantisiriwit K et al. Electrodiagnosis of botulism and clinico-electrophysiological correlation. *Clin Neurophysiol* 2009;120:1135-8.
12. Schmidt R, Schmidt T. Infant botulism: a case series and review of the literature. *J Emerg Med* 1992;10:713-8.
13. Arnon S, Schechter R, Maslanka S et al. Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism. *N Engl J Med* 2006;354:462-71.

Botulisme hos et spædbarn

Reservelæge Allan Bybeck Nielsen, 1. reservelæge Sannie Brit Nordly & afdelingslæge Marianne Engel Clausen

Spædbarnsbotulisme er den ene af de tre former for botulisme, som er beskrevet af *Hoffmann et al* i dette nummer af Ugeskrift for Læger [1]. Det er en sjælden tilstand med kun et tidligere bekræftet tilfælde i Danmark [2], siden sygdommen blev erkendt i 1976 [3]. Vi beskriver et sygdomsforløb hos en 4,5 måneder gammel pige. Viden om denne sjældne, men vigtige tilstand er væsentlig for danske læger, der behandler syge børn. Dels for at sikre en korrekt behandling, men også for at iværksætte den videre udredning og epidemiologiske overvågning.

SYGEHISTORIE

En tidligere rask og normalt udviklet pige, der var 4,5 måneder gammel, blev indlagt efter fire dage med tiltagende sløvhed. Hun havde sidst haft afføring seks dage før indlæggelsen og havde ikke meldt sig til måltider det seneste døgn. Der var ingen opkastninger eller feber. Objektivt var hun udtalt sløv og universelt hypoton med svækkede dybe senerefleksor og kun sparsom reaktion på venepunkturer. Oversigt over abdomen viste tegn til paralytisk ileus. Colonindhældning var normal, og hun kvitterede en stor mængde afføring herefter. Hun blev behandlet symptomatisk med intravenøs væske og sondeernæring og blev udredt med computertomografi og magnetisk resonans-undersøgelse af cerebrum, lumbalpunktur, elektroencefalografi, urinscreening for metabolisk sygdom og medikamenter samt almindelige blodprøver uden patologiske fund. Der blev konstateret bilateral ptose og mydriasis, og otte dage efter indlæggelse blev der rejst mistanke om botulisme. Denne diagnose blev bekræftet på Statens Serum Institut ved inokulation af mus med patientens serum, og pigen blev behandlet intravenøst med *Clostridium* (*C.*) *botulinum*-antitoksin samt ampicillin og metronidazol. Hun viste efter få dages behandling klar klinisk

fremgang, og der blev aldrig behov for respiratorisk støtte. Der var behov for supplerende sondeernæring indtil udskrivelsen efter samlet 19 dages indlæggelse, og ved ambulat kontrol to måneder senere var der fuld restitution.

DISKUSSION

Botulisme forårsages af neurotoksiner, som hovedsageligt produceres af den sporedannende bakterie *C. botulinum*. Toksinerne optages i de motoriske nervecellers aksoner og hæmmer den præsynaptiske frigørelse af acetylkolin. Herved opstår symptomer som mydriasis, ventrikelatoni, paralytisk ileus, pareser og i svære tilfælde respirationsinsufficiens og død.

Botulisme er anmeldelsespligtigt, og afklaring af smittevej er vigtig. Honning er den eneste fødevarer med kendt risiko for indhold af *C. botulinum*-sporer. Honning bør derfor ikke gives til børn under et år, hvis umodne tarmflora og immunsystem medfører risiko for kolonisering af tarmen med *C. botulinum* og deraf følgende in vivo-toksinproduktion (spædbarnsbotulisme). *C. botulinum*-sporer er enkelte gange påvist i

KASUISTIK

Hvidovre Hospital, Infektionsmedicinsk Afdeling og Børneafdelingen, og Statens Serum Institut



Typiske symptomer på botulisme hos spædbørn er sløvhed, hypotoni, ptose og mydriasis.