

Un pasticcio di carne molto pericoloso



Andrea Smarrazzo*, Francesca Wanda Basile*, Alessandro Rossi*,
Federica de Seta*, Maria Renata Proverbio**, Paolo Siani**

* Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II";

** Unità Operativa Complessa di Pediatria Sistemica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli

È descritto il caso di un bambino di 12 anni che si ricovera per vomito ripetuto e notevole stato di prostrazione. L'esame clinico evidenzia un quadro neurologico caratterizzato da iporeflessia, ptosi palpebrale, midriasi, disfagia, disartria. Vengono passate in rassegna le più frequenti malattie che possono presentare sintomatologie simili e si giunge alla diagnosi di una grave e rara malattia causata dall'ingestione di alimenti conservati e contaminati da un particolare batterio.

The paper describes the case of a 12 year old child who is hospitalized for repeated vomiting and a remarkable state of prostration. Clinical examination shows a neurological picture characterized by hyporeflexia, eyelid ptosis, mydriasis, dysphagia, dysarthria. A careful analysis of the most frequent diseases with similar symptoms leads to the diagnosis of a rather rare and serious disease caused by the ingestion of food stored and contaminated by a particular bacterium.

La storia

W, 12 anni, viene condotto in Pronto Soccorso per vomito incoercibile insorto da alcune ore e comparsa di notevole prostrazione. La mamma, di nazionalità polacca, ma ben integrata in Italia e con una buona conoscenza della nostra lingua, riferisce che il bambino da qualche ora ha presentato difficoltà alla deglutizione e ptosi palpebrale. Il bambino è apiretico con normali parametri vitali (SatO₂ 100%, FC 73 bpm, PA 90/70 mmHg. Tempo di refill 2"). Alla visita si riscontra una riduzione della vigilanza, con stato soporoso corrispondente a una Glasgow Coma Scale (GCS) di 12-13. Si osservano inoltre pupille midriatiche e scarsamente reagenti agli stimoli luminosi. Il piccolo è orientato nello spazio e nel tempo, risponde agli stimoli verbali in modo finalizzato anche se con difficoltà di linguaggio. La lingua è asciutta e patinata, la deglutizione è difficoltosa. I riflessi osteotendinei sono ridotti ai 4 arti e si apprezzava ipostenia. Non urina da circa 12 ore e presenta un globo vescicale con ritenzione urinaria, per cui viene cateterizzato. Nella norma il restante esame obiettivo.

La diagnosi

Il quadro sintomatologico presentato dal bambino ricorda quello di una malattia neurologica complessa. Egli, infatti, presenta:

- 1 stato di ridotta vigilanza corrispondente a una GCS di 12-13;
- 2 ptosi palpebrale associata a midriasi con scarsa reazione delle pupille alla luce;

- 3 difficoltà del linguaggio;
- 4 disfagia;
- 5 riduzione dei riflessi osteotendinei ai quattro arti;
- 6 ipostenia.

Gli esami di laboratorio (glicemia, azotemia, creatininemia, proteine totali, quadro sieroproteico, urine, emocromo completo, PT, PTT, piastrine, colinesterasi, transaminasi, gammaGT, CPK, EAB) sono nella norma. Temendo una sindrome da ipertensione endocranica viene eseguita d'urgenza una TAC cerebrale, risultata nella norma; viene poi eseguita una rachicentesi, nel sospetto di una meningoencefalite, anch'essa nella norma. Per escludere un avvelenamento si pratica lo screening tossicologico, risultato negativo. Sulla base della sintomatologia e della negatività degli esami di laboratorio praticati, possono essere prese in considerazione alcune condizioni morbose, quali:

- malattia di Guillain-Barré;
- meningoencefalite;
- malattia metabolica congenita;
- intossicazioni da insetticidi organo fosforici o benzodiazepine;
- miastenia congenita;
- botulismo alimentare.

La meningoencefalite viene esclusa per l'assenza di segni meningei e la normalità dei parametri liquorali. Lo stesso vale per le malattie metaboliche congenite, considerando l'età del bambino (12 anni) che con ogni probabilità avrebbe già da

tempo manifestato i sintomi di un'eventuale malattia metabolica congenita. La riduzione modesta dei riflessi osteotendinei e l'assenza della dissociazione albumino-citologica consentono di escludere una malattia di Guillain-Barré. La normalità delle colinesterasi plasmatiche e la negatività delle indagini tossicologiche fanno escludere un'intossicazione da insetticidi organo-fosforici. Restano da prendere in considerazione una miastenia congenita e un rarissimo botulismo alimentare.

Viene quindi eseguito un'EMG che, evidenziando l'assenza di esaurimento dopo stimolazione ad alta frequenza, esclude la miastenia. Resterebbe quindi il botulismo. Ricapitolando, il quadro clinico che ci si presenta è quello di un bambino con una paralisi simmetrica flaccida insorta acutamente e caratterizzata da progressione cranio-caudale, in assenza di febbre o interessamento del sistema sensoriale. La progressione dei sintomi e la negatività delle indagini praticate fanno escludere ragionevolmente le altre ipotesi prese in considerazione e potrebbero indurre a sospettare un botulismo alimentare. Manca però l'elemento anamnestico dell'ingestione di un alimento conservato. Interroghiamo con insistenza la mamma, cercando di farle ricordare che cosa avesse mangiato il bambino nei giorni precedenti. E in particolare se avesse assunto alimenti preparati e conservati in casa. Dopo non poche insistenze, la mamma riferisce che la sera prima W. aveva mangiato, insieme allo zio, che non presenta nessun sintomo, un pasticcio di carne preparato in casa secondo le usanze del suo paese di origine e conservato sotto vuoto. Questa importante informazione rafforza l'ipotesi del botulismo alimentare e, considerato che non esistono esami del sangue che consentano di accertare la diagnosi, si decide di reperire il siero equino antibotulinico di cui è fornito solo il Ministero della Salute. Una staffetta della polizia viene inviata a Roma a ritirare il siero per iniziare quanto prima il trattamento, perché la precocità dell'inizio della terapia (e sono trascorse poco più di 24 ore dall'assunzione dell'alimento sospetto) è fondamentale

per arrestare l'evoluzione e l'aggravamento della malattia. Intanto vengono raccolti più campioni di feci effettuare la ricerca della tossina botulinica; si scopre così che il bambino presentava anche stipsi, ulteriore sintomo a conferma del sospetto diagnostico. Alle 3 del mattino giunge il siero e il bambino viene trasferito nel reparto di Rianimazione per la somministrazione del farmaco (considerato l'elevato rischio di anafilassi durante la somministrazione del siero stesso).

Il decorso

Il mattino successivo viene praticato un clistere e si raccolgono le feci che, unitamente a un campione di sangue, sono inviate all'Istituto Superiore di Sanità per la ricerca della tossina botulinica. Nel frattempo viene informato il Servizio di Igiene e Profilassi del distretto di residenza del bambino, che invia gli ispettori sanitari al domicilio. Gli ispettori sanitari rinvennero nella pattumiera di casa un barattolo di carne conservata che viene sequestrato e inviato anch'esso all'Istituto Superiore di Sanità. 24 ore dopo arriva la conferma della positività della ricerca di clostridi produttori di tossine botuliniche nelle feci e nel sangue e della presenza di geni codificanti per tossina botulinica nel pasticcio di carne che il bambino aveva mangiato e che invece lo zio, avvertendo un sapore strano, aveva gettato nella pattumiera. Nonostante la somministrazione del siero antibotulinico, il bambino dopo circa 36 ore presenta una grave insufficienza respiratoria, per cui si rende necessaria una ventilazione assistita. W. avrà bisogno di sostegno alla respirazione per circa 20 giorni, al termine dei quali riprenderà a respirare spontaneamente. Dopo 10 giorni presenterà un episodio di sub-occlusione intestinale, segno di una incompleta ripresa della funzionalità del sistema nervoso. A 40 giorni dall'insorgenza dell'insufficienza respiratoria W. ricomincia a camminare, si rialimenta per via orale e riprende il controllo delle feci e delle urine. Dopo 60 giorni di degenza è finalmente dimesso. Abbiamo rivisto W in follow-up a 6 e a 12 mesi dalla dimissione ed è in ottime condizioni di salute.

Commento

Come il caso ampiamente dimostra, la diagnosi di botulismo alimentare è molto complessa e il decorso gravato da importanti complicanze che possono anche causare il decesso del bambino. Anche il trattamento con il siero è pericoloso, perché può causare reazioni allergiche fino all'anafilassi. Le difficoltà diagnostiche risiedono in una sintomatologia che mima

quella di altri gravi malattie dalle quali non è facile differenziarla. In Italia sono descritti in media 22 casi l'anno di botulismo. Il *Clostridium botulinum*, batterio Gram+, sporigeno, anaerobio, ubiquitario, ha la capacità di produrre una tossina molto velenosa, forse il più potente veleno conosciuto (minima dose letale nel topo di laboratorio=0,0003 mcg/kg). Esistono 8 diversi tipi di tossine (di cui l'ultima, la H, scoperta per la prima volta nel 2014). A, B e E sono quelle patogene per l'uomo, mentre F, G e H presentano un ridotto potere patogeno; C e D sono patogene per altre specie animali. Le spore, che vengono distrutte a una temperatura di 120 °C per più di 5 minuti, germinano e producono la tossina in condizioni di anaerobiosi, a basso pH e a una temperatura compresa tra i 25° e i 37 °C. A differenza delle spore, però, le tossine, inodori e insapori, sono più termolabili, essendo distrutte a una temperatura di appena 80 °C oltre che in soluzione ad alto contenuto di cloro. Esistono 4 forme principali di botulismo:

- alimentare (dovuta all'ingestione di tossina preformata all'interno di alimenti);
- infantile (3 sett-6 mesi), dovuta all'ingestione di spore che germinano nell'intestino con successiva produzione di tossina;
- da contaminazione di ferita con spore;
- iatrogeno (decisamente più raro, conseguente all'uso improprio della tossina botulinica nel campo della medicina estetica).

A queste andrebbe aggiunto anche il botulismo di natura bio-terroristica.

I primi casi di botulismo (dal latino *botulum*, salsiccia) furono descritti nel 1820 nella Germania meridionale, correlati a un verosimile "avvelenamento con salsicce". Alcune decadi dopo, in Belgio, si dimostrò il nesso tra la paralisi neuromuscolare e l'assunzione di prosciutto contaminato da spore di un bacillo; quel bacillo fu poi identificato come il *Bacillus botulinus*. Si comprese come la patologia fosse strettamente connessa con l'assunzione di cibi inscatolati o conservati, soprattutto di produzione domestica, contaminati dalla tossina prodotta dal patogeno in causa. L'ultima epidemia, avvenuta nel 2015 in Ohio, ha coinvolto 29 dei 77 partecipanti a un pranzo di fedeli di una chiesa locale; la pietanza colpevole è risultata essere una insalata di patate (non cotte nella pentola a pressione) con l'esito finale di una vittima. Le conserve preparate in casa (per esempio la verdura sott'olio) sono uno dei prodotti più a rischio. In generale, tutti i cibi conservati, che non vengono fatti cuocere e che

hanno un basso grado di acidità (pH sopra il 4,6), possono costituire un ambiente adatto alla crescita del botulino. Più sicuri sono tutte le conserve naturalmente acide o acidificabili (per esempio la passata di pomodoro e i sott'aceto), le conserve preparate con alte concentrazioni di zucchero (marmellate e confetture) o sale (conserve alimentari in salamoia), oltre ovviamente agli alimenti freschi. Il mancato allattamento materno, l'assunzione di miele e il rallentato transito intestinale costituiscono dei fattori di rischio per lo sviluppo della patologia. La tossina, assorbita a livello intestinale a livello delle cellule M, entra nel torrente circolatorio e si lega, mediante la propria catena pesante, a un recettore presente sulle placche neuromuscolari e sui recettori post-sinaptici delle fibre parasimpatiche colinergiche (la Sinaptotagmina II). Questo legame permette l'ingresso nella cellula nervosa, mediante endocitosi, della catena leggera della tossina, la quale comporta un blocco irreversibile della stimolazione acetilcolino-mediata della liberazione dei neurotrasmettitori, generando una paralisi dei motoneuroni alfa associata a disfunzione autonoma (riduzione di salivazione, sudorazione e lacrimazione, talora alterazioni della muscolatura liscia esofagea, intestinale, vescicale con conseguente ritenzione urinaria e stipsi). Tale danno, essendo irreversibile, implica che il recupero delle funzioni è strettamente legato alla produzione di nuovi terminali sinaptici, un processo che richiede circa 6 mesi. Il coinvolgimento dei nervi cranici è alla base dell'insieme dato dalla sindrome oftalmoplegica (strabismo divergente, ptosi e diplopia, midriasi, paralisi dell'accomodazione, da interessamento dei III-IV-VI nervi cranici), dalla disfagia e dalla disartria (IX-X n.c.). Più raro il coinvolgimento dell'ipoglosso e del facciale. Il sistema adrenergico e il sistema nervoso centrale, invece, non sono sensibili al legame della tossina. I sintomi compaiono, in media, dalle 12 alle 36 ore dopo l'ingestione del cibo contaminato.

La diagnosi definitiva richiede la dimostrazione della tossina botulinica o del *C. botulinum* su materiale biologico.

L'elettromiografia mostra una normale velocità di conduzione nervosa con onde M di piccola ampiezza, brevi scariche delle unità motorie a basso voltaggio ed eccessivi potenziali d'azione. La stimolazione ripetitiva del nervo è associata a un aumento dell'ampiezza delle onde M.

La terapia prevede l'utilizzo di un'antitossina; quest'ultima molto frequentemente risiede nel siero antitossico di origine equina o, nel caso di pazienti con età inferiore a un anno, nelle immunoglobuline umane

antitossina. Entrambi vanno somministrati nel più breve tempo possibile, a un dosaggio variabile, a seconda dell'età del paziente, tra il 20% e il 100% della dose adulta. Il siero di origine equina conferisce un rischio significativo di reazione allergica, con non pochi casi in letteratura di anafilassi, per cui è indicato, prima di effettuare la prima dose, prendere le dovute precauzioni anti-allergiche o, eventualmente, praticare un test cutaneo di sensibilità. L'efficacia di tale terapia è direttamente proporzionale alla precocità con cui viene effettuata, meglio se entro le prime 24h: questo perché le immunoglobuline hanno la capacità di agire sulla tossina libera in circolo ma non su quella già attiva a livello sinaptico. In ogni caso, anche se iniziata tardivamente la terapia ha la possibilità di arrestare la progressione della paralisi e può ridurre la durata della malattia e la necessità di ricorrere a terapie più complesse. Altro cardine della terapia risiede nella gestione degli effetti della tossina (posizione "tilt-test", intubazione profilattica considerando il 10% di rischio di decesso per insufficienza respiratoria o arresto cardiaco da paralisi bulbare) e prevenendo gli effetti dell'incapacità ad alimentarsi (nutrizione enterale, iperidratazione e utilizzo di rammollitori fecali). È importante stimolare continuamente il sistema nervoso del paziente, mediante sollecitazioni tattili, visive e uditive. Non è consigliato l'utilizzo di antibiotici, soprattutto gli aminoglicosidi per il loro effetto di blocco neuromuscolare, tranne che in caso di botulismo da ferita o infezioni secondarie che possano complicare il quadro clinico del botulismo alimentare.

L'aspetto preventivo risulta fondamentale nel botulismo. Evitare il consumo di conserve maleodoranti o di prodotti conservati in contenitori rigonfi in modo anomalo è sicuramente il primo passo. L'adeguata cottura degli alimenti insieme alla corretta igiene e pulizia degli alimenti (anche freschi) è un messaggio che va trasmesso alle famiglie, insieme al divieto di somministrare il miele al di sotto di 1 anno di età. Il ricovero di un paziente colpito da botulismo non è certamente un ricovero breve; successivamente alla dimissione è fondamentale seguire questi pazienti per verificare la completa *restitutio ad integrum* (che si completa in media in 3-6 mesi) delle capacità neurologiche, ponendo particolare

TABELLA 1. Principali patologie in diagnosi differenziale con il botulismo infantile

	Principali caratteristiche che differenziano il botulismo infantile dalle altre patologie
Sepsi	Normotermia, normalità dei parametri di flogosi, assenza di segni di shock
Meningoencefalite	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)	ROT normoevocabili, assenza di dissociazione albumino-citologica liquorale
Intossicazione da insetticidi organofosforici, 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
Malattia di Werdnig-Hoffmann	Esordio acuto/sub-acuto della malattia; reperto EMG non compatibile, ROT normoevocabili

attenzione verso quei pazienti che hanno contratto l'infezione in età più avanzata e in quelli che sono andati incontro a una ventilazione meccanica durante il ricovero.

Dal caso e dalla letteratura abbiamo imparato che:

- bisogna sempre considerare la possibilità del botulismo infantile in un bambino che presenti una paralisi flaccida, con ptosi palpebrale, disartria, disturbo della deglutizione, midriasi;
- l'aver assunto nei giorni precedenti (fino a 15-20 giorni) un alimento conservato in scatola o in vetro sotto vuoto deve far aumentare il sospetto;
- poiché, come si è visto, il botulismo si può manifestare con sintomi abbastanza simili a quelli di altre condizioni morbose (Tabella 1), è necessario escludere queste patologie. La conferma diagnostica si potrà avere solo trovando la tossina nel siero o nelle feci del bambino e nell'alimento sospetto.

✉ and.smarrazzo@gmail.com

American Academy of Pediatrics. Botulism and infant botulism (*Clostridium botulinum*). In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th ed, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, 2015. p.294.

Arnon SS. Botulism (*Clostridium botulinum*), chap. 210, Nelson Textbook of Pediatrics, 20th Edition, Elsevier.

Centers for Disease Control and Prevention. How can botulism be prevented? <http://www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/diseases/botulism/#prevent>.

Chai Q, Arndt JW, Dong M, et al. Structural basis of cell surface receptor recognition by botulinum neurotoxin B. *Nature* 2006;444:1096.

Hodowanec A, Bleck TP. Botulism (*Clostridium botulinum*). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (Eds), Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015, p. 2763.

Jin R, Rummel A, Binz T, Brunger AT. Botulinum neurotoxin B recognizes its protein receptor with high affinity and specificity. *Nature* 2006;444:1092.

Middlebrook JL. Relative lethality of selected toxins. In: Ellenhorst MJ, Schonwald S, Ordog G, et al (Eds), Ellenhorst's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd ed, Williams and Wilkins, Baltimore, 1997, p. 1055.

Padua L, Aprile I, Monaco ML, et al. Neurophysiological assessment in the diagnosis of botulism: usefulness of single-fiber EMG. *Muscle Nerve* 1999; 22:1388.

Varma JK, Katsitadze G, Moiscrafshvili M, et al. Signs and symptoms predictive of death in patients with foodborne botulism--Republic of Georgia, 1980-2002. *Clin Infect Dis* 2004;39:357.