

# Tutta colpa dei fagiolini...

Andrea Zambruni, Domenico Rizzoli, Mario Cavazza

Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

## Caso clinico

Una famiglia composta da padre (67 anni), madre (57 anni) e figlia (36 anni), sono inviati al Pronto Soccorso dal medico curante per sospetta meningite. Da circa 4 giorni presentano una sintomatologia ingravescente comune caratterizzata da annebbiamento visivo ed astenia marcata con associata, solo nella madre, una sintomatologia gastrointestinale. L'anamnesi patologica è negativa per patologie di rilievo ed i parametri vitali sono nella norma. L'esame obiettivo rileva in tutti e tre i casi una midriasi bilaterale non reagente alla luce. La madre presenta inoltre ptosi palpebrale con ipostenia dei muscoli orbicolari bilaterale, ipomobilità del velo pendulo, disfagia e disartria. Lamenta anche dispnea soggettiva, ma obiettivamente è eupnoica e l'emogasanalisi evidenzia una normale pressione parziale dei gas arteriosi in assenza di alterazioni dell'equilibrio acido-base. Nella stessa, gli esami di laboratorio rilevano una discreta elevazione dell'amilasemia (431 U/l) ed una lieve ipokaliemia (3,1 mmol/l). La diagnostica d'immagine (radiografia standard del torace e tomografia computerizzata dell'encefalo) non fornisce elementi diagnostici. L'elettrocardiogramma e l'elettroencefalogramma sono nella norma.

## Diagnostica differenziale

Questo quadro clinico è comune, nelle sue linee essenziali, a diverse patologie neurologiche con caratteristiche cliniche simili ma con aspetti fisiopatologici ed epidemiologici molto diversi: la patologia infettiva meningo-encefalica, la miastenia gravis, la patologia demielinizzante acuta (sindrome di Guillain-Barré), patologie vascolari e proliferative cerebrali, la sindrome di Eaton-Lambert e le intossicazioni acute esogene. La presentazione "epidemica" del caso tuttavia indirizza il sospetto clinico verso una patologia infettiva o ambientale che possa spiegare il coinvolgimento contemporaneo di più persone accomunate dallo stesso ambiente ed abitudini di vita. La meningite infettiva può essere ritenuta poco probabile in considerazione del fatto che nessuno dei familiari ne presentava gli aspetti clinici caratteristici: febbre, cefalea o *rigor nucae*<sup>1</sup>. Le patologie ambientali che potrebbero presentarsi con un quadro clinico simile a quello sopra descritto

sono quelle da tossici inalatori, da contatto o alimentari. Rimane la difficoltà di individuare quale tra le molteplici sostanze tossiche note possa essere la causa. L'anamnesi escludeva un'intossicazione da Shellfish, da tetrodotossina, da atropinici, metanolo e paralisi da zecche<sup>2-3</sup>. I valori di carbosiemoglobina erano nella norma. L'elemento chiave per la diagnosi definitiva è emerso proprio da un'accurata anamnesi alimentare, e cioè il consumo da parte di tutti i familiari di verdure (fagiolini) confezionate in casa e conservate sott'olio, 24 ore prima della comparsa dei sintomi. Questo dato anamnesticamente comune unitamente alla caratteristica modalità di presentazione clinica ha orientato i sospetti verso la diagnosi di intossicazione botulinica.

## Accertamenti specifici e trattamento

Prima di iniziare il trattamento specifico sono stati prelevati campioni di feci e sangue e conservati a 4 °C (dopo sieraggio del campione ematico) per il dosaggio della tossina botulinica. I pazienti sono stati ricoverati presso l'area intensiva della Medicina d'Urgenza, sottoposti a monitoraggio continuo dei parametri vitali e dell'elettrocardiogramma, e ad idratazione parenterale. Il trattamento specifico è stato iniziato entro 6 ore dall'arrivo in Pronto Soccorso con siero antitossinico pervenuto dalla sede centrale del ministero della salute (BOTULISMUS ANTITOXIN BEHRING-confezioni da 250 ml/325000 UI). L'infusione del siero è stata effettuata sotto controllo rianimatorio per il ben noto rischio di anafilassi dovuto alla derivazione equina del siero stesso. Sono stati infusi ad ognuno 500 ml di siero antitossinico previa profilassi con metilprednisolone 125 mg ev. Al termine dell'infusione le condizioni cliniche sono rimaste invariate e non sono comparse reazioni avverse.

Il trattamento è stato eseguito secondo le indicazioni del Ministero della Salute ed i dosaggi del siero antitossinico sono in linea con le indicazioni delle più recenti linee guida americane ed europee<sup>4</sup>. La madre, che presentava il quadro clinico più severo, è stata sottoposta anche a terapia nutrizionale parenterale di supporto mediante catetere venoso centrale per la comparsa di una gastroplegia. È stata inoltrata la notifica di malattia presso l'Istituto

d'Igiene e presso il Ministero della Sanità come previsto dalle norme ministeriali. La ricerca della tossina botulinica è risultata negativa sui campioni biologici di padre e figlia, mentre è risultata positiva sulle feci della madre.

Le condizioni cliniche dei primi sono rapidamente migliorate fino a completa risoluzione del quadro neurologico in una settimana, che ne ha consentito la rapida dimissione al domicilio. La madre ha presentato sequele neurologiche più durature che ne hanno prolungato la degenza per 3 settimane, ottenendo un completo recupero clinico generale e neurologico.

## Discussione

L'intossicazione botulinica è una rara patologia (in media in Italia 41 casi notificati all'anno tra il 1994 ed 1998)<sup>5</sup> che si manifesta tipicamente con una paralisi simmetrica dei nervi cranici che si può estendere con andamento discendente ai muscoli striati volontari, fino alla compromissione della funzionalità respiratoria e quindi potenzialmente alla morte (3-5% dei casi)<sup>4</sup>. Una pronta diagnosi seguita dalla terapia di supporto (ventilatoria se necessario) e dalla terapia specifica con siero antitossinico rappresentano i pilastri gestionali di questa patologia. Il *Clostridium botulinum* è ubiquitario trovandosi nella polvere e nei sedimenti e sul fondo di corsi d'acqua. Produce sette distinte tossine designate con le lettere dalla A alla G; le più frequenti responsabili dei casi di botulismo nell'uomo sono la tossina A, B, e la E. Il meccanismo d'azione consiste nel blocco della trasmissione colinergica a livello del terminale pre-sinaptico del motoneurone, producendo una paralisi flaccida<sup>6</sup>. In condizioni ambientali non adatte alla sua replicazione, il clostridio produce delle spore termoresistenti. La combinazione di condizioni adatte alla germinazione delle spore stesse – anaerobiosi, pH > 4,5, basse concentrazioni di sale e zucchero – favorisce la produzione delle tossine, che sono invece termolabili (tutte le tossine sono inattivate dalla cottura ad 85 ° per 5 minuti)<sup>7</sup>. La forma più frequente è l'intossicazione alimentare, acquisita per lo più da alimenti confezionati in casa e conservati sott'olio, mentre più raramente la fonte è rappresentata da insaccati, tonno sott'olio e conserve. Più rare sono le forme di botulismo intestinale (colonizzazione della mucosa intestinale da parte del clostridio), da ferita (contaminazione di una ferita da parte delle spore presenti nell'ambiente) ed infantile (età inferiore ad 1 anno).

La sintomatologia compare solitamente dopo un periodo di incubazione variabile dalle 12 alle 36 ore dall'ingestione del cibo. La presentazione di più casi contemporanei, come è avvenuto per la famiglia di

cui sopra, è pressoché patognomonica di botulismo, in quanto la maggior parte delle patologie che ne mimano la sintomatologia non sono epidemiche. Nei casi sporadici invece la diagnosi può essere difficile e si ritiene che un numero indefinito di casi di botulismo restino misconosciuti<sup>8</sup>. Anche solo nel sospetto di patologia la notifica agli enti competenti è d'obbligo per motivi ovvi di sanità pubblica.

La paralisi flaccida simmetrica dei nervi cranici è il sintomo costante di presentazione. L'assenza di un interessamento dei nervi cranici oppure la sua comparsa dopo l'interessamento di altri nervi periferici esclude la diagnosi di botulismo. L'interessamento della muscolatura oculare estrinseca dovuta al coinvolgimento dei nervi cranici III, IV e VI si manifesta con annebbiamento del visus e diplopia con deficit di accomodazione. La ptosi palpebrale spesso è presente. La paralisi del VII n.c. conferisce al volto un aspetto inespressivo, mentre la disfagia ed il rigurgito sono causati dalla paralisi del IX n.c. La disartria è spesso evidente. Il coinvolgimento del sistema nervoso autonomo causa anidrosi con xerostomia e secchezza della mucosa faringea ed ipotensione ortostatica. In alcuni casi il collasso delle pareti del faringe può compromettere gli spazi respiratori e richiedere l'intubazione orotracheale. Talora, unicamente nella forma alimentare, i sintomi neurologici possono essere preceduti da sintomi gastrointestinali quali nausea e vomito. L'interessamento dei nervi cranici può essere seguito dalla paralisi flaccida simmetrica della muscolatura volontaria con andamento discendente progressivo dai muscoli del collo, spalle, arti superiori ed inferiori. La paralisi del diaframma e dei muscoli respiratori accessori può determinare una insufficienza respiratoria. Fino a tale stadio di malattia i parametri vitali emodinamici e respiratori sono usualmente normali e stabili. Progressivamente compare una iporefflessia osteo-tendinea profonda.

La progressione della malattia in termini di gravità e rapidità nei pazienti non trattati sono variabili. Può variare da un lieve interessamento di alcuni nervi cranici fino alla paralisi completa di tutta la muscolatura volontaria, e la progressione può avvenire nell'arco di ore o giorni, apparentemente in relazione alla dose di tossina ingerita. Il legame della tossina è di tipo irreversibile non competitivo, per cui il siero antitossinico è in grado di neutralizzare la percentuale di tossina circolante ma non quella già legata. I terminali nervosi rigenerano lentamente, permettendo un completo recupero nel 95% dei casi. La completa remissione solitamente richiede settimane o mesi e spesso i pazienti necessitano di una riabilitazione estensiva<sup>4</sup>. Il sensorio resta integro, e la funzione intellettuale è preservata lungo tutto

il decorso della malattia. Paradossalmente, specie nei casi sporadici, l'aspetto inespressivo del volto, la ptosi palpebrale, l'alterazione del tono della voce sono stati interpretati come segni di intossicazione alcolica o abuso di droghe, trascurando così gli elementi anamnestici significativi per una corretta diagnosi.

Le indagini radiologiche e gli esami di laboratorio di routine non sono diagnostici. La concentrazione proteica e la conta delle cellule su liquor sono normali. In mani esperte, l'elettromiografia può invece mostrare degli aspetti compatibili con blocco della giunzione neuromuscolare e conduzione assonale conservata<sup>9</sup>.

Purtroppo, in emergenza, questo tipo di esame non è sempre fruibile, quindi non è di primo livello ma può essere di ausilio. La conferma diagnostica si ha con la ricerca della tossina botulinica nel siero, nelle feci o nelle secrezioni gastriche oppure in un campione di cibo. Affinché il test sia sensibile la ricerca va effettuata prima della somministrazione del siero antitossinico. Il test comprende l'iniezione intraperitoneale *in vivo* nel topo della tossina con successiva comparsa di sintomi compatibili con l'intossicazione botulinica. Il test solitamente richiede dalle 24 alle 48 ore. Nel frattempo, la terapia specifica deve essere instaurata anche solo sulla base del fondato sospetto clinico, indipendentemente dalla gravità di presentazione. La sensibilità del test varia dal 33 al 44%<sup>10,11</sup>, essendo inversamente proporzionale al tempo trascorso dalla contaminazione. In genere, trascorsa una settimana dalla contaminazione, la tossina non è più presente nel siero mentre resta più a lungo nelle feci e nei cibi contaminati.

La mortalità si è molto ridotta nel corso del secolo scorso, dal 60-70% di inizio secolo al 3-5% dei giorni nostri<sup>12</sup>, in particolare grazie allo sviluppo dei dispositivi di supporto ventilatorio. I pazienti con sospetta intossicazione botulinica devono essere seguiti in un ambiente di terapia intensiva, perché potrebbe presentarsi la necessità di un supporto ventilatorio.

La terapia specifica consiste nella somministrazione di siero antitossinico che è in grado di arrestare la progressione della paralisi e di accelerare i tempi di guarigione. Dovrebbe essere somministrata idealmente entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi<sup>13,14</sup> e comunque non oltre 7 giorni, poiché il siero è in grado di neutralizzare le tossine circolanti ma non quelle già legate al recettore. L'incidenza di reazioni avverse (anafilassi, reazioni da ipersensibilità) era dell'ordine del 9% quando i dosaggi utilizzati erano da 2 a 4 volte maggiori<sup>15</sup>, ma è andata riducendosi fino a meno dell'1% con le dosi attuali (1 flacone). La somministrazione di un solo flacone è risultata

*in vivo* in grado di neutralizzare una quantità di tossine di fatto molte volte superiore alla quantità realmente riscontrata nei pazienti affetti da botulismo<sup>16</sup>. Sebbene non siano mai stati descritti casi di trasmissione interumana di botulismo, chi viene in contatto con i liquidi biologici o feci di pazienti affetti dovrebbe essere edotto dei sintomi precoci della malattia ed invitato a fare riferimento ad una struttura sanitaria nel caso di una loro comparsa.

## Conclusioni

Il Medico d'Urgenza dovrebbe tenere in considerazione, nella diagnostica differenziale delle patologie neurologiche acute, che l'intossicazione da tossina botulinica, per quanto rara, è gravata da alta mortalità se non riconosciuta in tempo e sottoposta il più precocemente possibile a terapia specifica e di supporto in ambiente intensivo.

## Bibliografia

1. Mace SE. Acute bacterial meningitis. *Emerg Med Clin North Am* 2008 May; 26(2): 281-317.
2. Olney JW. Excitotoxins in foods. *Neurotoxicology* 1994 Fall; 15(3): 535-544.
3. Shi J, Liu TT, Wang X, Epstein DH, Zhao LY, Zhang XL, Lu L. Tetradotoxin reduces cue-induced drug craving and anxiety in abstinent heroin addicts. *Pharmacol Biochem Behav* 2009 Jun; 92(4): 603-607.
4. Sobel J. Botulism. *Clin Infect Dis* 2005 Oct 15; 41(8): 1167-1173.
5. Aureli P, Di Cunto M, Maffei A, De Chiara G, Franciosa G, Accorinti L, Gambardella AM, Greco D. An outbreak in Italy of botulism associated with a dessert made with mascarpone cream cheese. *Eur J Epidemiol* 2000; 16(10): 913-918.
6. Sugiyama H. Clostridium botulinum neurotoxin. *Microbiol Rev* 1980 Sep; 44(3): 419-448.
7. Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL. Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. *Ann Intern Med* 1998 Aug 1; 129(3): 221-228.
8. St Louis ME, Peck SH, Bowering D, Morgan GB, Blatherwick J, Banerjee S, Kettys GD, Black WA, Milling ME, Hauschild AH, et al. Botulism from chopped garlic: delayed recognition of a major outbreak. *Ann Intern Med* 1988 Mar; 108(3): 363-368.
9. Cherington M. Electrophysiologic methods as an aid in diagnosis of botulism: a review. *Muscle Nerve* 1982; 5(9S): S28-29.
10. Woodruff BA, Griffin PM, McCroskey LM, Smart JF, Wainwright RB, Bryant RG, Hutwagner LC, Hatheway CL. Clinical and laboratory comparison of botulism from toxin types A, B, and E in the United States, 1975-1988. *J Infect Dis* 1992 Dec; 166(6): 1281-1286.
11. Dowell VR Jr, McCroskey LM, Hatheway CL, Lombard GL, Hughes JM, Merson MH. Coproexamination for botulinum toxin and clostridium botulinum. A new procedure for laboratory diagnosis of botulism. *JAMA* 1977 Oct 24; 238(17): 1829-1832.
12. Gangarosa EJ, Donadio JA, Armstrong RW, Meyer KF, Brachman PS, Dowell VR. Botulism in the United States, 1899-1969. *Am J Epidemiol* 1971 Feb; 93(2): 93-101.
13. Tacket CO, Shandera WX, Mann JM, Hargrett NT, Blake PA. Equine antitoxin use and other factors that predict outcome in type A foodborne botulism. *Am J Med* 1984 May; 76(5): 794-798.
14. Chang GY, Ganguly G. Early antitoxin treatment in wound botulism results in better outcome. *Eur Neurol* 2003; 49(3): 151-153.
15. Black RE, Gunn RA. Hypersensitivity reactions associated with botulinum antitoxin. *Am J Med* 1980 Oct; 69(4): 567-570.
16. Hatheway CH, Snyder JD, Seals JE, Edell TA, Lewis GE Jr. Antitoxin levels in botulism patients treated with trivalent equine botulism antitoxin to toxin types A, B, and E. *J Infect Dis* 1984 Sep; 150(3): 407-412.