

Botulism är en behandlingsbar, mycket sällsynt förgiftning

Rökt vakuumpackad sik gav vägledning till diagnosen

FREDRIK LUNDIN, med dr, överläkare, neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping
MARK PERSONNE, överläkare, Giftinformationscentralen, Stockholm

HÅKAN HANBERGER, professor, överläkare, institutionen för klinisk och experimentell medicin, Hälsouniversitet, Linköpings universitet
 hakan.hanberger@liu.se

Botulism, vars ursprung kan härledas till det latinska ordet för korv, botulus, är en mycket sällsynt och potentiellt letal förgiftning som orsakas av botulinumtoxin från bakterien *Clostridium botulinum*. Med dagens kunskap om livsmedels-hantering har denna sjukdom blivit ytterligt sällsynt, och de flesta torde associera botulinumtoxin snarare till dess medicinska och kosmetiska användning än till förgiftning. Dock kan man som läkare inte helt bortse från risken för botulism, vilket denna fallpresentation visar.

Botulism finns i flera olika former, närmare bestämt födoämnesrelaterad botulism, sårbotulism och spädbarnsbotulism samt intestinal toxemisk botulism hos vuxna [1]. Fokus i denna fallbeskrivning är födoämnesrelaterad botulism.

Den sporbildande anaeroba bakterien *Clostridium botulinum* producerar botulinumtoxin av sju immunologiska varianter, A–G. Hos människa är de flesta förgiftningar orsakade av A, B eller E [2]. *Clostridium botulinum* finns i bottenslam vid kusterna i arktiska områden där botulinumtoxin E är särskilt vanligt, och fisk är därför den vanligaste källan till botulism på våra breddgrader [3]. Botulinumtoxin anses som det mest potenta giftet i världen, och beräknad letal dos för en normalbyggd människa är omkring 0,1 µg [4].

Toxinet utövar sin verkan genom att binda sig irreversibelt till presynaptiska nervterminaler vid motorändplattan och förhindra acetylkinin att frigöras, varvid muskulär svaghet uppstår. Även autonoma kolinerga presynaptiska nervterminaler påverkas [5].

Bakterien kan inte växa i aerob miljö och är också känslig för sur miljö och salt. Botulinumtoxin förstörs vid upphettning till 100 grader Celsius i 1 minut alternativt 90 grader Celsius i 10 minuter [6].

Toxinet absorberas och binds sedan till nervterminaler. Vid en genomgång av ett stort antal botulismfall i Alaska 1959–2007 kunde man påvisa toxin i blodet upp till 4 dagar i flertalet fall, medan man hos en patient påvisade toxin i blodet hela 11 dagar efter födoointaget [7].

Botulism är en mycket sällsynt diagnos. Enligt Smittskyddsinstitutets officiella statistik har bara 8 fall verifierats i Sverige från 1997 till 2012, varav flera varit importfall.

Symtom efter 12–36 timmar

Misstanke om tillståndet bör väckas vid snabbt påkommen svaghet i ögonmuskler och bulbära symtom, dvs svårigheter att tugga, svälja, tala och andas samt generell muskelsvaghet utan sensoriska bortfall; i kombination med autonom dysfunktion, framför allt vid pupillpåverkan. Symtom uppkommer efter 12–36 timmar. Initialt uppträder allmän sjukdomskänsla, sluddrigt tal, yrsel, dimsyn, förstörade pupiller,

»Botulinumtoxin anses som det mest potenta giftet i världen...«

muntorrhet, sväljningssvårigheter och illamående. Därefter tilltar muskelsvagheten, och ptos, diplopi samt andningssvårigheter tillstöter [1].

Diagnos ställs på klinisk bild, där det avgörande är snabbt progredierande symtom med muskulär svaghet, inkluderande bulbär muskulatur, i kombination med dysautonomi i avsaknad av strukturell förändring i hjärnan och normal likvor.

Toxinbestämning och anaerob odling kan verifiera diagnosen

För att verifiera misstanke kan toxin påvisas med PCR i blod, avföring, ventrikelinnehåll och rester av det födoämne som är misstänkt. Anaerob odling kan också utföras på samma material. Odling och toxinbestämning görs i Sverige enbart vid Mikrobiologiska laboratoriet, Skånes universitetssjukhus, Lund.

EMG kan också vara vägledande och inge misstanke om botulism i avsaknad av laboratoriemässig verifikation.

Stroke är en av differentialdiagnoserna

Tänkbara differentialdiagnoser till botulism är strukturell hjärnstamsskada, framför allt stroke, men även myasthenia gravis, Eaton–Lamberts syndrom, Guillain–Barré syndrom, encefalit och olika former av förgiftningar.

Symtomatisk behandling och antidot

Behandlingen är symtomatisk, eventuellt kan ventrikeltömning göras och medicinskt kol ges, men det beror på hur lång tid som förflutit sedan födoointaget. Övervakning av vitala funktioner bör ske för att kunna sätta in tidig respiratorbehandling vid hotande respiratorisk insufficiens. Antidot kan ges vid stark misstanke, även flera dagar efter födoointaget. I Sverige är det apoteket CW Scheele i Stockholm som tillhandahåller antitoxin. Det finns ett polyvalent antitoxin framställt från häst och ett heptavalent antitoxin framställt från får (vilket den aktuella patienten fick).

Mortaliteten har reducerats till cirka 10 procent

Det finns en stor variation i symtomens svårighetsgrad, vilket naturligtvis påverkar prognosen. Om man drabbas av en all-

■ SAMMANFATTAT

Botulism är en sällsynt förgiftning orsakad av botulinumtoxin från bakterien *Clostridium botulinum*.

Bakterien tillväxer under anaeroba förhållanden och återfinns på våra breddgrader oftast i bristfälligt tillagad fisk.

Botulism ska misstänkas vid snabbt progredierande symmetrisk nedåstigande muskelparalys och autonoma symtom

– framför allt vid pupillpåverkan (mydriasis).

Behandlingen består i tillförsel av antitoxin för att förhindra symtomprogress samt symtomatisk omhändertagande, speciellt med avseende på andningsunderstödd.

Långvarig intensivvårdsbehandling kan bli aktuell, men på sikt är prognosen relativt god.

»Eftersom tillståndet är så pass ovanligt, är det en utmaning att hålla det i tankarna.«

varlig förgiftning kan det dröja lång tid innan reinnervation kan ske och symtomen försvinner. Effektdurationen för botulinumtoxin A är omkring 3 månader. Tidigare var mortaliteten omkring 60 procent, men i modern tid har den reducerats till omkring 10 procent [8]. Vid ett stort utbrott av födoämnesrelaterad botulism i Thailand inträffade inga dödsfall bland de 209 som insjuknade, varav 42 krävde respiratorvård [9].

FALLBESKRIVNING

En 54-årig kvinna, som varit väsentligen frisk, insjuknade på midsommardagens morgon med generell trötthet och upplevde framför allt svaghet i nedre extremiteterna när hon steg upp. Hon ramlade ihop och var sannolikt kort avsvimnad. Efter att ha gått och lagt sig igen och sovit en kort stund vaknade hon och hade svårigheter att få luft, och andningen upplevdes som väsende. Hon inkom med ambulans till sjukhus där hon initialt genomgick utredning med datortomografi av torax inklusive lungembolidiagnostik, utan att något avvikande kunde konstateras. Rutinblodprov var utan anmärkning.

Senare på dagen blev hon muskulärt svagare, hade svårt att fokusera blicken och började se dubbelt. Hon fick allt svårare att andas och fick till slut andningsstillestånd, varvid hon intubades och respiratorbehandlades. En datortomografi av huvudet med angiasekvenser kunde inte påvisa någon patologi. Patienten överfördes i detta läge till regionsjukhus där likvorundersökning gjordes; inte heller denna visade några patologiska avvikelser. En magnetkameraundersökning med TOF-angiografi (time of flight) visade enstaka supratentoriella vitsubstansförändringar.

Vid klinisk undersökning uppvisade patienten dilaterade, ej ljusreagerande pupiller, tendens till nystagmus och ögonmotorikpåverkan. Hon var generellt muskelsvag och hade svaga extremitetsreflexer men bevarad känsel.

Vid förnyad anamnesupptagning med anhörig framkom att patienten hade ätit rökt vakuumpackad sik ungefär klockan 19 på midsommaraftonen. Samtliga närvarande hade också ätit av fisken men bara små mängder, eftersom man hade tyckt att den inte smakade bra. En person i sällskapet hade kräkts på kvällen, men övriga hade inga symtom. Patienten besvarades inte av illamående eller kräkningar.

Misstanke om botulism väcktes, och kontakt togs med Giftinformationscentralen för rådgivning. Patienten erhöll två ampuller av ett skotskt antitoxin framställt från innehållande antitoxin mot A-, B-, C-, D-, E-, F och G-toxin. Prov på ventrikelvätska och rester av siken skickades till Mikrobiologiska laboratoriet, Skånes universitetssjukhus, Lund. PCR-svar 2 dagar senare kunde bekräfta misstanken om botulism, närmare bestämt *Clostridium botulinum* typ E. Senare påvisade även odling från såväl ventrikelvätskan som siken växt av *Clostridium botulinum* typ E.

EMG som utfördes 3 dagar efter insjuknandet visade vid vila motoriska svar med mycket låg amplitud; den motoriska svarsamplituden ökade påtagligt efter fysisk ansträngning. Desutom påvisades förekomst av dekrement vid lågfrekvent stimulering och kraftigt inkrement med tydlig facilitering efter fysisk ansträngning.

Patienten förbättrades avsevärt från dag till dag och kunde redan efter ca 1 veckas respiratorbehandling klara andningen själv och gå upprätt. Eftersom toxinskadan på nervterminalerna anses vara irreversibel, krävs nybildning av

dessa strukturer för att återfå god funktion, vilket tar lång tid. Den snabba förbättringen bedömdes därför som ovanlig och anmärkningsvärd, eftersom man förväntat sig flera veckors respiratorbehov. Under respiratorbehandlingen drabbades patienten av en purulent trakeobronkit, vilken antibiotikabehandlades. Efter respiratorbehandlingen vårdades patienten på rehabiliteringsmedicinska kliniken i ytterligare ca 3 veckor. De dominerande problemen var då ortostatism, uttalad trötthet och förstoppningsbesvär, vilket stämmer väl med förväntade symtom i efterförloppet.

Vid återbesök på neurologiska mottagningen 2 månader efter det inträffade uppgav patienten trötthet samt smärtor, framför allt i fötterna och käkarna. Vid klinisk undersökning kunde man se normalreagerande pupiller och normal ögonmotorik, men det fanns en klart iakttagbar kvarstående lätt till måttlig generell muskulär svaghet.

Efter sjukgymnastik och ytterligare 2 månader kände sig patienten helt somatiskt återställd och planerade att återgå till arbetet.

DISKUSSION

Botulism är en sällsynt men allvarlig förgiftning med en tidigare hög mortalitet, som dock reducerats kraftigt i modern tid. Orsakerna till den reducerade mortaliteten torde vara dels modern intensivvård, dels tidigt insatt antitoxinbehandling. En retrospektiv kohortstudie har visat lägre mortalitet hos dem som fick antitoxin inom 24 timmar efter symtomdebut än hos dem som inte fick antitoxin; studien saknar dock stark klassisk evidens [10].

Grunden till en god prognos är att patienten söker akut hjälp i tid, att klinikern kan tolka symtomkonstellationen i relation till undersökningsfynden och att understödande behandling och antitoxin ges i tid. Intubering och respiratorbehandling bör vidtas redan när vitalkapaciteten sjunkit till ca 30 procent av förväntat värde och innan andningsinsufficiensen avspeglat sig i blodgasanalysen – detta för att förebygga risken för plötslig respiratorisk kollaps.

Eftersom tillståndet är så pass ovanligt, är det en utmaning att hålla det i tankarna.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Sobel J. Botulism. *Clin Infect Dis*. 2005;41(8):1167-73.
2. Dowell VR Jr. Botulism and tetanus: selected epidemiologic and microbiologic aspects. *Rev Infect Dis*. 1984;6 Suppl 1:S202-7.
3. Horowitz BZ. Type E botulism. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48(9):880-95.
4. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA*. 2001;285(8):1059-70.
5. Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev*. 1981;33(3):155-88.
6. European Chilled Food Federation. 2006 ECFF Recommendations for the production of pre-packaged chilled food. 18 dec 2006. <http://www.ecff.net/images/>
7. Fagan RP, McLaughlin JB, Midaugh JP. Persistence of botulinum toxin in patients' serum: Alaska, 1959-2007. *J Infect Dis*. 2009;199(7):1029-31.
8. Dembek ZF, Smith LA, Rusnak JM. Botulism: cause, effects, diagnosis, clinical and laboratory identification, and treatment modalities. *Disaster Med Public Health Prep*. 2007;1(2):122-34.
9. Pantukosit S. Medical referral of patients with acute respiratory failure: lessons learned from a large outbreak of botulism in northern Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2007;90(6):1193-8.
10. Tacket CO, Shandera WX, Mann JM, et al. Equine antitoxin use and other factors that predict outcome in type A foodborne botulism. *Am J Med*. 1984;76(5):794-8.