



Botulismo infantil em Portugal – um lactente com hipotonia

Duarte Malveiro¹, Cristina Henriques², Pedro Flores³, Deolinda Barata², José Pedro Vieira⁴, Pedro Cabral⁵

1. Serviço de Pediatria, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental
2. Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central
3. Hospital Cuf Descobertas, Lisboa
4. Serviço de Neurologia, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central
5. Serviço de Neurologia, Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

Resumo

O Botulismo Infantil (BI) constitui uma síndrome neuroparalítica rara, potencialmente fatal, causada pela neurotoxina do *Clostridium botulinum*. Descreve-se o primeiro caso reportado desde o início da notificação obrigatória em Portugal (1999). Lactente de dois meses, internado por prostração, dificuldade alimentar e obstipação. Constatou-se envolvimento inicial dos pares cranianos associado a fraqueza muscular progressiva, descendente e simétrica. Constituíam factores de risco o consumo de mel caseiro e o banho com ervas de camomila. A confirmação diagnóstica foi efectuada pela pesquisa de esporos de *Clostridium botulinum* nas fezes e pela prova de inoculação em ratinhos. O tratamento implicou suporte respiratório e nutricional, e imunoglobulina humana anti-toxina, com evolução favorável. A clínica e o contexto epidemiológico são importantes para o diagnóstico, permitindo a instituição precoce do tratamento.

Palavras-chave: *Clostridium botulinum*, botulismo infantil, caso clínico

Acta Pediatr Port 2013;44(4):179-82

Infant botulism in Portugal – na infant with hypotonia

Abstract

Infant Botulism (IB) is a rare and potentially fatal neuroparalytic syndrome. It is caused by a neurotoxin produced by the *Clostridium botulinum*. We describe the first case reported since the start of mandatory reporting in Portugal (1999). A two-month old child admitted for prostration, difficulty to be fed and also constipation. Initial involvement of cranial

nerves followed by progressive descending and symmetrical muscle weakness was detected. Risk factors for IB included consumption of homemade honey and herbal bathing with chamomile. We were able to confirm the diagnosis by the detection of *Clostridium botulinum* spores in the feces as well as proof of inoculation in mice. The treatment required mechanical ventilation, total parental nutrition and administration of human immune globulin anti-toxin, with clinical improvement. Clinical and epidemiological contexts are very important for diagnosis in order for early treatment.

Key words: *Clostridium botulinum*, infant botulism, case report

Acta Pediatr Port 2013;44(4):179-82

Introdução

O Botulismo Infantil (BI), ocorre em lactentes abaixo dos doze meses, constitui uma síndrome neuroparalítica rara, potencialmente fatal e resulta do bloqueio irreversível dos recetores pré-sinápticos colinérgicos da junção neuromuscular. É causado pela neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*, mais raramente, pelos *Clostridium butyricum* e *Clostridium baratii*¹⁻⁵. A taxa de mortalidade é 15-25%^{1,3,5,6}. Manifesta-se pelo envolvimento inicial dos pares cranianos associado a fraqueza muscular progressiva, descendente e simétrica^{1,3,4,6}. O diagnóstico é essencialmente clínico e epidemiológico. A confirmação laboratorial faz-se através da prova de inoculação da neurotoxina em ratinhos, pesquisa de esporos de *Clostridium botulinum* nas fezes, pesquisa de toxina botulínica no soro, pesquisa de esporos de *Clostridium botulinum* nos produtos suspeitos de contaminação^{1,4,5}. O tratamento envolve suporte respiratório e nutricional. A administração precoce de imunoglobulina humana anti-toxina neutraliza a neurotoxina livre, não devendo ser protelada até

Recebido: 05.04.2013

Aceite: 09.11.2013

Correspondência:

Duarte Malveiro
dmalveiro12@gmail.com

à confirmação diagnóstica. Esta abordagem permite reduzir a gravidade, a duração e a mortalidade da doença^{1,4,7}. Descreve-se o primeiro caso de BI reportado desde o início da notificação obrigatória em Portugal (1999).

Relato de Caso

Lactente de dois meses, sexo masculino, sem antecedentes familiares ou pessoais relevantes, internado por prostração, dificuldade alimentar e obstipação de agravamento progressivos ao longo de sete dias. Verificava-se contexto epidemiológico de consumo familiar de mel caseiro proveniente da Moldávia, banho ao lactente com infusão de ervas de camomila e pai jardineiro.

À admissão, apresentava-se letárgico, com choro débil, apirético e hemodinamicamente estável. Admitiu-se a hipótese de *sepsis* com eventual meningite e/ou encefalite, tendo-se instituído terapêutica com ampicilina, cefotaxima e aciclovir. Durante o internamento constatou-se ptose palpebral bilateral, oftalmoplegia, midríase fixa e simétrica, diplegia facial, hiporreatividade com diminuição simétrica dos movimentos espontâneos dos membros, hipotonia e reflexos osteotendinosos diminuídos e simétricos. Verificou-se, ainda, agravamento céfalo-caudal da fraqueza muscular, *ileus* parálitico e insuficiência respiratória, motivando transferência para uma Unidade de Cuidados Intensivos Pediátrica (UCIP) com o diagnóstico provável de BI. Necessitou de ventilação mecânica (14 dias) e alimentação parentérica total (22 dias). Ao 14º dia administrou-se imunoglobulina humana anti-toxina botulínica (BabyBIG®), 75 mg/kg. Teve como intercorrências uma *sepsis* a *Staphylococcus epidermidis* metilino-resistente.

Excluíram-se outras causas de hipotonia do lactente (Quadro). A eletromiografia foi compatível com defeito pré-sináptico da junção neuromuscular. Confirmou-se o diagnóstico pela prova de inoculação em ratinhos para neurotoxina botulínica tipo B e pela pesquisa de esporos de *Clostridium botulinum* nas fezes. A pesquisa de neurotoxina botulínica no soro foi inconclusiva. A pesquisa de esporos de *Clostridium botulinum* no mel e nas ervas de camomila foi positiva.

Teve alta com autonomia alimentar, dejeções espontâneas e neurologicamente bem. Durante o seguimento teve dois internamentos por *sepsis*, um sem agente isolado e outro no contexto de colite por *Clostridium difficile*. Em ambos a evolução foi favorável.

Discussão

Na Europa foram relatados 73 casos de BI em catorze países diferentes (1978 a 2007)¹. Em Portugal, sendo uma doença de declaração obrigatória desde 1999, não existe registo de casos de BI (Direção-Geral de Saúde), pelo que este caso constitui o primeiro descrito desde essa data.

O doente descrito enquadra-se no pico de incidência desta patologia que é entre os dois e os seis meses (90%)^{1,3,5,6}.

Neste caso, a apresentação e evolução está de acordo com

a literatura. A sintomatologia instala-se frequentemente de forma progressiva ao longo de uma a duas semanas^{1,4,6}. Tipicamente, inicia-se com obstipação (1º sintoma em 95%), e gradualmente surgem dificuldades na alimentação, sonolência e hiporreatividade, choro débil e sialorreia, como neste doente. Os sinais mais precoces detectam-se a nível dos pares cranianos. Posteriormente a fraqueza muscular evolui em sentido céfalo-caudal de forma simétrica e é acompanhada de diminuição dos reflexos osteotendinosos. O envolvimento do sistema nervoso autónomo pode conduzir a dismotilidade intestinal^{1,5,6}.

Devido ao espectro de sintomas foi necessário excluir outras causas de hipotonia do lactente^{1,5,6}. Inicialmente colocou-se a hipótese de *sepsis*, tendo motivado a instituição de antibioticoterapia. Esta constitui a hipótese diagnóstica inicial mais frequente nos EUA¹.

Identificaram-se três fatores de risco para infeção pelo *Clostridium botulinum*. Primeiro, o consumo familiar de mel caseiro, proveniente da Moldávia, sendo a principal fonte descrita na literatura^{1,2,6,7}. Segundo, o banho ao lactente com infusão de ervas de camomila, que se admite possa conduzir à ingestão repetida de pequenos inóculos de esporos da bactéria^{1,2,5}. Terceiro, o pai trabalhava como jardineiro, estando descritos casos em que se identificou a bactéria na roupa e calçado de profissionais que contactam com o solo e pó (jardinagem e construção civil)^{1,2,5,6}.

A confirmação laboratorial da infeção foi feita através da prova de inoculação em ratinhos para a neurotoxina botulínica tipo B e da pesquisa de esporos de *Clostridium botulinum* nas fezes. As neurotoxinas A e B são as mais frequentemente descritas^{1,5}. A pesquisa de neurotoxina botulínica no soro é frequentemente negativa ou inconclusiva devido aos baixos níveis circulantes da toxina, pelo que um teste inconclusivo, como ocorreu neste caso, não exclui BI^{1,4,6}.

A eletromiografia pode corroborar o diagnóstico precoce, revelando um padrão característico, mas não patognomónico, de baixa amplitude e duração breve do potencial motor, e com estimulação repetitiva (20-50Hz) positiva para incremento^{1,3,5}.

O tratamento é essencialmente de suporte respiratório, nutricional e cuidados de enfermagem^{1,4,6,7}. Quando existe *ileus* parálitico, como neste caso, é necessária a alimentação parentérica total^{1,4,6}.

Admite-se que a antibioticoterapia, instituída pela suspeita de *sepsis*, possa ter contribuído para a gravidade e evolução mais rápida. A antibioticoterapia não está recomendada porque pode provocar o aumento da lise bacteriana a nível intestinal com libertação e absorção de grandes quantidades de neurotoxina, devendo ser reservada para as infeções secundárias^{1,4,6}.

A administração de imunoglobulina humana anti-toxina (BabyBIG®), ao 14º dia de doença, deveu-se à necessidade de importação dos EUA (*California Department of Health Services*, site <http://www.infantbotulism.org/contact/index.php>, phone exit calling code-1-510-231-7600, email ibtpp@infantbotulism.org), por não se encontrar aprovada na Europa. Os estudos publicados demonstraram reduções esta-

tisticamente significativas na duração de hospitalização (2,6 *versus* 5,7 semanas), na duração da ventilação mecânica (1,8 *versus* 4,4 semanas), do internamento na UCIP (1,8 *versus* 5,0 semanas), do suporte nutricional (3,6 *versus* 10 semanas) e nos custos^{1,4}. A sua instituição deve ser o mais precoce possível, obtendo-se melhores resultados se até aos 7-10 dias de doença^{1,4,6}. Admitimos que possa ter contribuído para a evolução favorável.

As complicações mais frequentes são as respiratórias e a *sepsis*, encontrando-se descritos na literatura casos de colite a *Clostridium difficile* em crianças com BI, que se admite estarem relacionados com estase intestinal e utilização de antibióticos^{1,4,6}.

Quadro. Diagnóstico diferencial e exames complementares de diagnóstico realizados no decurso da investigação etiológica deste caso clínico.

Hipótese diagnóstica	Exames complementares de diagnóstico e resultados
Infeção (sepsis, meningite, encefalite)	Hemograma, leucograma e proteína C reactiva: normais Hemoculturas: negativas Exame citoquímico do LCR: normal Exame cultural do LCR: negativo PCR no LCR para EBV, CMV, VVZ, Herpes 1, 2, 6, 7 e 8: negativas Eletroencefalograma: normal
Intoxicação	Pesquisa de tóxicos no sangue e urina: negativa
Acidente vascular do tronco cerebral (estado locked in)	Ecografia cerebral transfontanelar: normal RMN-CE: normal
Desidratação e desequilíbrio iónico (mielinólise pântica)	Ureia e creatinina: normais Ionograma: normal RMN-CE: normal
Doença metabólica	Glicémias: normais Acidose: ausente Cetonúria: ausente Função hepática: normal Doseamentos de lactato e amónia: normais
Hipotiroidismo	Doseamento de TSH, FT ₄ , FT ₃ : normais
Síndrome Guillain-Barré (variante Miller-Fisher)	Doseamento CK: normal
Outra doença neuromuscular (Miastenia Gravis congénita)	Prova de prostigmina: inconclusiva Electromiografia: baixa amplitude do potencial motor e estimulação a 10Hz/50Hz positiva para incremento, compatível com defeito pré-sináptico da junção neuromuscular
Botulismo infantil	Prova de inoculação em ratinhos para neurotoxina botulínica tipo B: positiva Pesquisa de esporos de <i>Clostridium botulinum</i> nas fezes: positiva Pesquisa de neurotoxina botulínica nas fezes: inconclusiva Pesquisa de esporos de <i>Clostridium botulinum</i> no mel: positiva Pesquisa de esporos de <i>Clostridium botulinum</i> nas ervas de camomila: positiva



Figura. Lactente de dois meses de idade com botulismo infantil, observando-se ptose palpebral bilateral, diplegia facial (a), midríase fixa e simétrica (b) e hipotonia generalizada (c).

Consideramos importante enfatizar as medidas de prevenção, nomeadamente evicção do consumo de mel e das infusões de ervas durante o primeiro ano. Todos os casos de BI com suspeita de transmissão alimentar devem ser investigados para detetar a fonte, interromper o consumo, distribuição e comercialização dos alimentos suspeitos. Notificámos o colega de Saúde Pública da área de residência que colheu amostras com o objetivo de eliminar os produtos contaminados.

Em conclusão, o BI é uma causa rara de hipotonia no lactente, sendo fundamental um elevado índice de suspeição clínica. A clínica e o contexto epidemiológico são imprescindíveis para o diagnóstico e instituição precoce do tratamento, mesmo antes da confirmação laboratorial. A terapêutica requer suporte respiratório e nutricional. A administração de imunoglobulina humana anti-toxina permite reduzir a morbidade e a mortalidade. É necessário reforçar a prevenção, informando os pais sobre a necessidade de evitar o consumo de mel e as infusões de ervas durante o primeiro ano de vida.

Referências

1. Fenicia L, Anniballi F. Infant Botulism. *Ann Ist Super Sanità* 2009; 45: 134-46.
2. Koepke R, Sobel J, Arnon S. Global occurrence of infant botulism, 1976-2006. *Pediatrics* 2008; 122:73-82.
3. Cagan E, Peker E, Dogan M, Caksen H. Infant botulism. *EAJM* 2010; 42:92-4.
4. Arriagada D, Wilhelm J, Donoso A. Botulismo infantil. Comunicación de un caso clínico y revisión de la literatura. *Ver Chil Infect* 2009; 26:162-7.
5. Córdova G, Escobar R, Perrel C, Castillo A, Carrasco JÁ, Rodríguez JI. Botulismo infantil: comunicación de un caso y revisión del tema. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79:409-14.
6. Vasquez Y. Infant Botulism: A review of two cases reported in 2008 from El Paso, Texas. *J Appl Res* 2009; 9:52-6.
7. Baron J, Greenberg D, Shorer Z, Hershkovitz E, Melamed R, Lifshitz M. Infant botulism: be aware of this rare disease. *Isr Med Assoc J* 2007; 9:682-3.