

*Dariusz Bielec, Grażyna Semczuk, Joanna Lis, Joanna Firyeh, Romana Modrzewska,
Rafał Janowski*

EPIDEMIOLOGIA I KLINIKA ZATRUĆ JADEM KIEŁBASIANYM CHORYCH LECZONYCH W KLINICE CHORÓB ZAKAŻNYCH AKADEMII MEDYCZNEJ W LUBLINIE W LATACH 1990-2000

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: R. Modrzewska

Zatrucie jadem kiełbasianym występuje w Polsce rzadko. Jednak ostatnio w związku z bioterroryzmem botulizm stał się przedmiotem szczególnego zainteresowania. W pracy przedstawiono opis epidemiologiczno-kliniczny zatrucia jadem kiełbasianym u 32 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych AM w Lublinie w latach 1990-2000.

Słowa kluczowe: zatrucie jadem kiełbasianym, epidemiologia, objawy, Polska
Key words: botulism, epidemiology, symptoms, Poland

WSTĘP

Zatrucie jadem kiełbasianym (botulizm) spowodowane jest neurotoksynami wytwarzanymi przez *Clostridium botulinum*. Poznano i opisano osiem toksyn botulinowych, które różnią się składem aminokwasowym i własnościami antygenowymi: A, B, C α , C β , D, E, F, G. Poszczególne typy toksyn wytwarzane są przez odrębne szczepy *Clostridium botulinum*. Jedyne w sporadycznych przypadkach czynnikiem etiologicznym botulizmu jest *Clostridium butyricum* produkujące toksynę botulinową typu E lub *Clostridium baratii*, które wytwarza toksynę typu F (1, 2, 3, 4). Zatrucie jadem kiełbasianym u ludzi wywołuje najczęściej toksyna typu A, B i E, rzadziej typu F (1, 5).

Objawy kliniczne botulizmu spowodowane są zahamowaniem przez toksynę uwalniania acetylocholino w połączeniach nerwowo-mięśniowych motoneuronów i synapsach układu przywspółczulnego (4, 6). Wszystkie opisane toksyny botulinowe są metaloproteidami i zawierają w swoim składzie cynk. Cząsteczka aktywnej biologicznie toksyny składa się z dwóch łańcuchów polipeptydowych: lekkiego i ciężkiego, połączonych wiązaniem dwusiarczkowym. Łańcuch ciężki bierze udział w specyficznym łączeniu toksyny z błoną presynaptyczną zakończeń nerwowych. Zaadsorbowane cząsteczki toksyny ulegają następnie przemieszczeniu na drodze endocytozy do wnętrza struktury pęcherzykowych neuronu. Przejście toksyny do cytozolu połączone jest z redukcją wiązania dwusiarczkowego i uwolnieniem łańcucha lekkiego, który wykazuje aktywność

typową dla endopeptydazy. Łańcuchy lekkie toksyn botulinowych posiadają zdolność rozszczepiania białek biorących udział w neuroegzocytozie, co uniemożliwia uwalnianie acetylocholiny. Wykazano, że toksyny botulinowe typu B, D, F i G rozszczepiają specyficzne synaptobrewinę, integralne białko błon pęcherzyków synaptycznych. Toksyny botulinowe typu A i E rozpoznają i selektywnie rozszczepiają jedno z białek błony presynaptycznej SNAP-25 (*synaptosome-associated membrane protein of 25 kDa*). Toksyna typu C powoduje rozpad syntaksyny (6).

Klinicznie wyróżniono pięć postaci botulizmu: klasyczny, nazwany również botulizmem pochodzenia pokarmowego, zakaźny botulizm dorosłych, którego przyczyną jest kolonizacja przewodu pokarmowego przez *Clostridium botulinum*, przyranny, noworodków i nieumyślny, związany z terapeutycznym stosowaniem toksyny typu A (3, 5, 7, 8). Postać przyranna spowodowana jest kolonizacją rany przez *Clostridium botulinum* i produkcją toksyny *in situ*, a zakażeniu ulegają najczęściej rozległe uszkodzenia kończyn. Jak wynika z piśmiennictwa, od roku 1982 w Stanach Zjednoczonych odnotowuje się przypadki botulizmu przyrannego spowodowane podskórnymi lub domięśniowymi wstrzyknięciami tak zwanej „czarnej, smolistej heroiny” (5, 9, 10, 11).

W Polsce najczęściej rejestruje się przypadki botulizmu klasycznego. Wprawdzie od początku lat dziewięćdziesiątych systematycznie spada liczba zachorowań, to jednak według danych Państwowego Zakładu Higieny (PZH) tylko w roku 1997 zgłoszono ich 81 (12). Polska, w porównaniu z krajami zrzeszonymi w Unii Europejskiej, zajmuje pierwsze miejsce pod względem liczby zachorowań na botulizm (13). Przypadki zatrucia jadem kiełbasianym rejestrowane są najczęściej w suwalskiem, poznańskim i bydgoskiem (12, 14). Województwo lubelskie jest obszarem stałego występowania tej choroby. W roku 1997 odnotowano na tym terenie pięciokrotny wzrost zapadalności w porównaniu z rokiem 1995 (12). W pracy przedstawiono wyniki analizy epidemiologicznej i klinicznej przypadków botulizmu u pacjentów hospitalizowanych w latach 1990-2000 w Klinice Chorób Zakaźnych AM w Lublinie.

MATERIAŁ I METODY

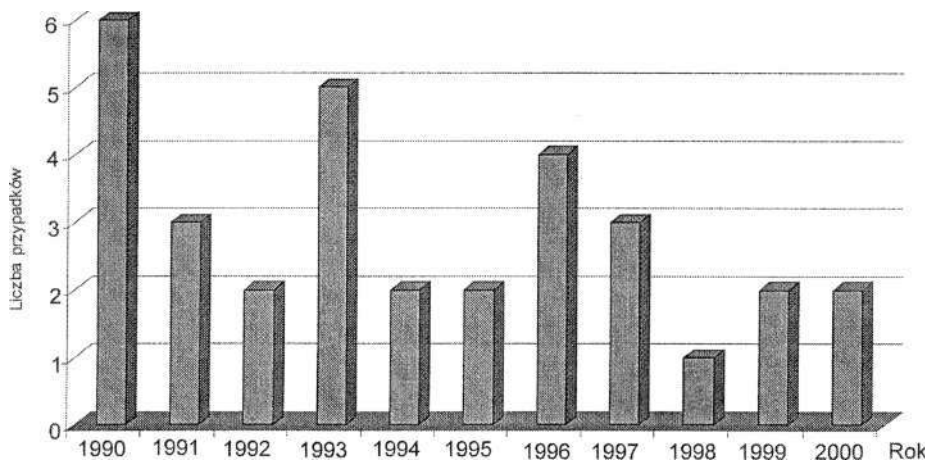
Grupę badaną stanowiło 32 pacjentów w wieku od 18 do 70 lat (średnio 40,5 lat) hospitalizowanych z powodu botulizmu w okresie od 1 stycznia 1990 r. do 31 grudnia 2000 r. W tej grupie było 13 kobiet (40,6%) i 19 mężczyzn (59,4%); 16 osób (50,0%) mieszkało w mieście, 16 (50,0%) - na wsi. Cztery osoby studiowały w lubelskich uczelniach.

Rozpoznanie choroby ustalono na podstawie wywiadu, objawów klinicznych stwierdzonych w badaniu fizycznym i próby biologicznej. Oznaczenie obecności toksyny botulinowej w surowicy krwi pacjentów wykonywano w Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Lublinie.

W analizie statystycznej posłużono się testem χ^2 . W pracy przyjęto 5% ryzyko błędu wnioskowania.

WYNIKI

Największą liczbę chorych z rozpoznaniem botulizmu hospitalizowano w Klinice w roku 1990 (6 pacjentów), 1993 (5 pacjentów) i 1996 (4 pacjentów). Liczbę osób leczonych z powodu botulizmu w latach 1990-2000 przedstawia rycina 1.



Ryc. 1. Liczba chorych hospitalizowanych z powodu botulizmu w Klinice Chorób Zakaźnych AM w Lublinie w latach 1990-2000

Fig. 1. Number of patients with botulism hospitalized at the Department of Infectious Diseases, Medical University of Lublin in 1990-2000, by year

W badanej grupie nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności między zapadalnością na botulizm a płcią ($\text{Chi}^2=1,125$ $p=0,29$) lub miejscem zamieszkania chorych ($\text{Chi}^2=0,0p=1,0$).

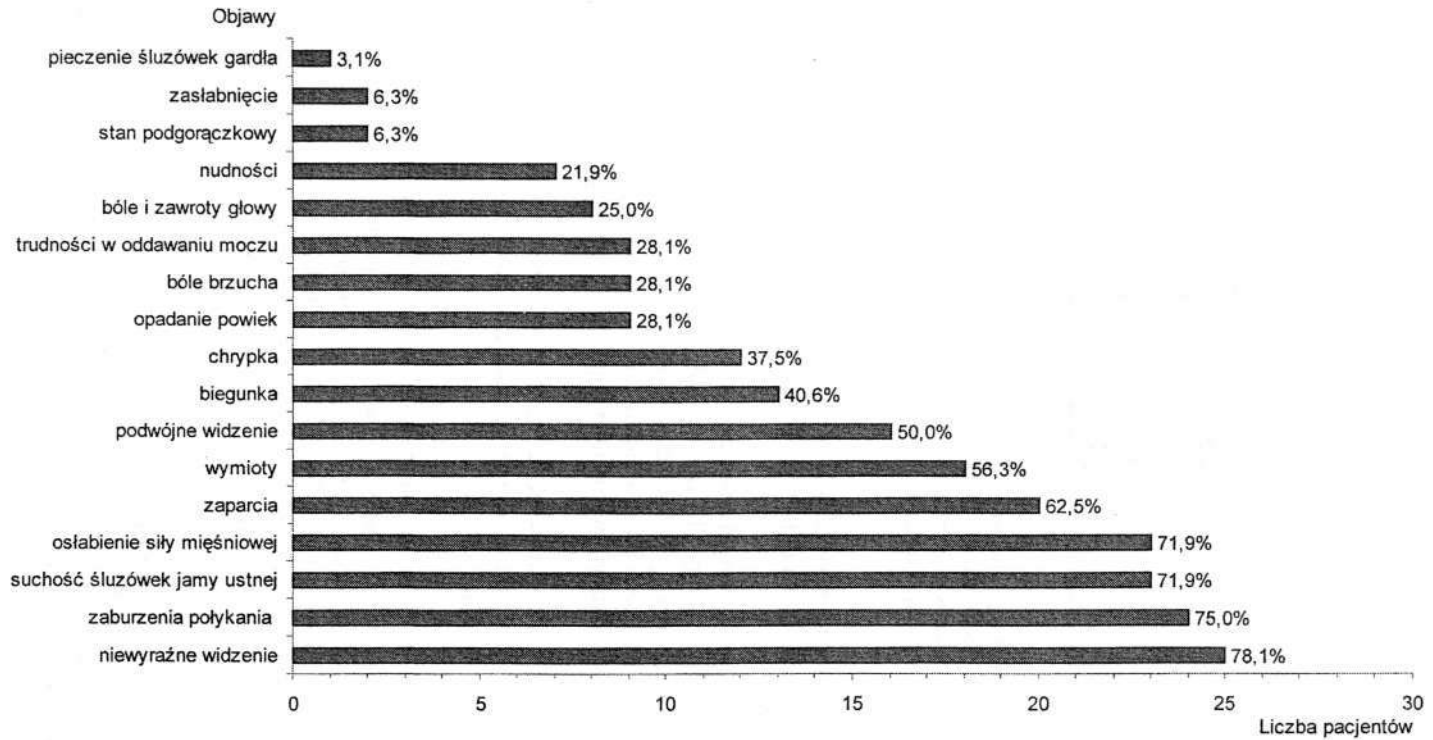
Najczęstszym domniemanym źródłem toksyny były konserwy mięsne i mięsno-warzywne domowej produkcji (17 zachorowań, 53,1%). Spożycie konserw mięsnych, produkowanych przez przemysł spowodowało zachorowanie 5 osób (15,6%). Konserwy i przetwory rybne były przyczyną 6 zachorowań (18,8%). U 4 chorych (12,5%) nie udało się ustalić na podstawie wywiadu dokładnego rodzaju produktu zawierającego toksynę.

W badanej grupie zarejestrowano jedno dwuosobowe ognisko zatrucia toksyną botulinową typu B po spożyciu konserwy mięsnej domowej produkcji. Pozostałe zachorowania dotyczyły pojedynczych osób.

Okres wylegania wynosił od 7 godzin do 5 dni, średnio 36 godzin.

Pacjenci zgłaszali najczęściej: niewyraźne widzenie (25 osób, 78,1%), zaburzenia połykania (24 osoby, 75,0%), suchość śluzówek jamy ustnej (23 osoby, 71,9%), osłabienie siły mięśniowej (23 osoby, 71,9%), zaparcia (20 osób, 62,5%), podwójne widzenie (16 osób, 50,0%), chrypkę (12 osób, 37,5%) i opadanie powiek (9 osób, 28,1%). Trudności w oddawaniu moczu podało 9 osób (28,1%), bóle i zawroty głowy 8 osób (25,0%). Wśród niecharakterystycznych objawów ze strony przewodu pokarmowego dominowały wymioty (18 osób, 56,3%), biegunka (13 osób, 40,6%), bóle brzucha (9 osób, 28,1%) i nudności (7 osób, 21,9%). Dwóch pacjentów (6,3%) poinformowało o epizodzie zasłabnięcia, u dwóch innych utrzymywał się stan podgorączkowy. Częstość występowania objawów zgłaszanych przez pacjentów zestawiono na rycinie 2.

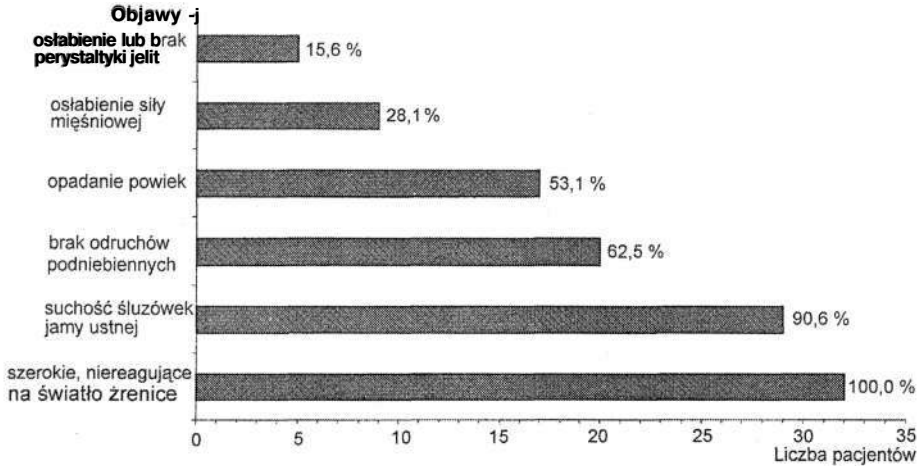
W badaniu fizycznym przeprowadzonym w pierwszym dniu hospitalizacji z odchyień od normy stwierdzono: szerokie, niewrażliwe lub leniwie reagujące na światło źrenice u wszystkich pacjentów, suchość śluzówek jamy ustnej u 29 osób (90,6%), brak od-



Ryc. 2. Objawy botulizmu zgłaszane przez chorych z badanej grupy (N=32)
Fig. 2. Frequency of botulism symptoms in the study group (N=32)

ruchów podniebiennych u 20 chorych (62,5%), opadanie powiek u 17 osób (53,1%), osłabienie siły mięśniowej u 9 chorych (28,1%) i osłabienie lub zniesienie perystaltyki jelit u 5 pacjentów (15,6%).

Częstość występowania objawów patologicznych stwierdzonych w badaniu fizycznym w opisywanej grupie chorych podano na rycinie 3.



Ryc. 3. Objawy botulizmu stwierdzone w badaniu fizycznym u chorych z badanej grupy (N=32)
Fig. 3. Frequency of botulism physical findings in the study group (N=32)

U jednej pacjentki przebieg zatrucia jadem kiełbasianym był powikłany odoskrzelowym zapaleniem prawego płuca i ropnym zapaleniem lewej ślinianki przyusznej.

U wszystkich chorych wykonano próbę biologiczną w celu oznaczenia obecności toksyny botulinowej w surowicy krwi. Toksynę typu B wykryto częściej niż inne typy toksyny, a mianowicie stwierdzono ją w surowicy 23 pacjentów (71,9%): u 21 osób (65,6%) występowała w sposób izolowany, u 2 (6,3%) - współwystępowała z toksyną typu A (różnica była statystycznie istotna - $\text{Chi}^2=6,125$ przy $p=0,01$). Toksynę typu E wykryto u 1 chorego (3,1%). U 8 osób (25,0%) nie udało się potwierdzić obecności toksyny botulinowej.

Jednoczesne zatrucie toksyną botulinową typu A i typu B wiązało się ze spożyciem konserw mięsno-warzywnych domowej produkcji. Toksynę typu B wykryto u pacjentów, którzy spożywali zarówno mięsne, jak i rybne konserwy produkcji domowej lub fabrycznej. Pacjent, u którego potwierdzono zatrucie toksyną typu E spożywał konserwę rybną domowej produkcji.

U wszystkich chorych stosowano w leczeniu wieloważną antytoksynę botulinową A+B+E. Dawka antytoksyny uzależniona była od ciężkości zachorowania i wynosiła od 50 cm³ do 150 cm³ podanych w ciągu jednego (30 osób), dwóch (1 osoba) lub trzech dni (1 osoba). Podczas podawania leku nie obserwowano objawów anafilaktycznych. U jednego pacjenta po upływie 8 dni rozwinęła się choroba posurowicza. Oprócz wieloważnej antytoksyny botulinowej pacjenci otrzymywali leki działające objawowo. Żaden z chorych nie wymagał stosowania oddechu wspomaganego.

Czas hospitalizacji wynosił od 5 do 28 dni, średnio 16,6 dnia.

Wszyscy pacjenci zostali wypisani z Kliniki w stanie ogólnym dobrym. Część z nich zgłaszała w dniu wypisu nieznaczne zaburzenia ostrości widzenia lub niewielką suchość śluzówek jamy ustnej.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Według danych PZH w 1997 roku botulizm w Polsce występował częściej wśród ludności wiejskiej niż miejskiej, a ogólna zapadalność mężczyzn przewyższała zapadalność kobiet (12). W badanej grupie chorych z terenu województwa lubelskiego nie stwierdziliśmy istotnych statystycznie zależności między zapadalnością na botulizm a płcią lub miejscem zamieszkania chorych. Warto podkreślić, że 4 osoby (12,5%) studiowały w lubelskich uczelniach, a ich zachorowania spowodowało spożycie konserw domowej produkcji.

Objawy, które występowały u pacjentów hospitalizowanych w naszej Klinice odpowiadają klasycznemu obrazowi botulizmu. U żadnego z chorych nie stwierdziliśmy zaburzeń oddychania. Powszechnie uważa się, że zachorowania spowodowane toksyną botulinową typu B mają lżejszy przebieg i niższy wskaźnik śmiertelności niż wywołane toksyną typu A (4). Brak objawów botulizmu, które stanowiłyby zagrożenie życia pacjentów naszej Kliniki można tłumaczyć wysokim odsetkiem zatruc toksyną typu B.

W Polsce najczęstszą przyczyną botulizmu jest toksyna typu B. Zachorowania spowodowane toksyną typu A lub E stwierdza się w niewielkim odsetku przypadków (12, 15). W badanej grupie toksynę typu B wykryto w surowicy krwi u 23 osób (71,9%), w tym u dwóch chorych stwierdzono równoczesne występowanie toksyny typu B i typu A. Obecność toksyny typu E potwierdzono u jednego pacjenta, który spożywał konserwę rybną. Jak wynika z piśmiennictwa, w Stanach Zjednoczonych połowa przypadków botulizmu pochodzenia pokarmowego spowodowana jest przez toksynę typu A, jedna czwarta przez toksynę typu B, pozostałe zachorowania wywołane są toksyną typu E (4).

Diagnostyka botulizmu pochodzenia pokarmowego opiera się przede wszystkim na wykryciu toksyny w surowicy krwi. W praktyce najczęściej stosowana jest próba biologiczna na myszach z neutralizacją antytoksynami. Czułość tej metody oceniana jest przez niektórych autorów na 46% klinicznie zdiagnozowanych przypadków (4). W diagnostyce botulizmu pochodzenia pokarmowego znalazła zastosowanie również izolacja *Clostridium botulinum* z próbek stolca lub żywności (4, 5). W ostatnich latach opracowano test immunoenzymatyczny ELISA i test polimerazowej reakcji łańcuchowej PCR służące wykryciu toksyn botulinowych lub fragmentów genomu *Clostridium botulinum* (4).

Hospitalizowani w naszej Klinice pacjenci otrzymali w leczeniu wieloważną antytoksynę botulinową A + B + E pochodzenia końskiego. Wykazano, że stosowanie antytoksyny zapobiega progresji choroby, skraca czas trwania objawów i obniża śmiertelność. Istotne jest, żeby lek został podany zanim duże ilości toksyny ulegną związaniu przez zakończenia nerwowe i staną się niewrażliwe na neutralizację (4). Korzystniejsze efekty lecznicze uzyskuje się w leczeniu zatrucia toksyną typu E niż typu A lub B (5). Stosowanie antytoksyny botulinowej wiąże się z ryzykiem wystąpienia odczynów alergicznych

u około 9% chorych (4). U jednego z naszych pacjentów w 8. dniu hospitalizacji obserwowaliśmy pojawienie się choroby posurowiczej.

W czerwcu 1998 r. dopuszczono do stosowania w Stanach Zjednoczonych ludzką immunoglobulinę przeciwbotulinową polecaną w leczeniu noworodków (4).

Całkowite wyzdrowienie z botulizmu następuje po upływie paru tygodni do kilku miesięcy i wymaga regeneracji uszkodzonych zakończeń nerwowych. Zaburzenia funkcji układu przywspółczulnego utrzymują się zwykle dłużej niż osłabienie siły mięśniowej (5). Potwierdzają to nasze obserwacje pacjentów, którzy w dniu wypisu zgłaszali niewielkie zaburzenia ostrości widzenia lub nieznaczną suchość śluzówek jamy ustnej.

PODSUMOWANIE

1. Najczęstszą przyczyną zatrucia jadem kiełbasianym była toksyna botulinowa typu B.
2. U pacjentów obserwowano średnio-ciężkie objawy choroby, a wcześniej rozpoczęte leczenie przyczynowe wpływało korzystnie na przebieg zatrucia jadem kiełbasianym.
3. W badanej grupie nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności między zapadalnością na botulizm a płcią lub miejscem zamieszkania.
4. W celu zmniejszenia zapadalności na botulizm wskazane jest propagowanie zasad higienicznego przygotowywania i przechowywania żywności.

D Bielec, G Semczuk, J Lis, J Firych, R Modrzewska, R Janowski

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF PATIENTS WITH BOTULISM HOSPITALIZED AT THE DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASES, MEDICAL UNIVERSITY OF LUBLIN IN 1990-2000

SUMMARY

In the paper we presented results of clinical and epidemiological analysis of 32 patients with botulism hospitalized at the Department of Infectious Diseases, Medical University of Lublin in 1990-2000. In the studied group, the relationships between botulism incidence and sex and place of residence were not significant. The incubation period ranged from 7 hours to 5 days (average 36 hrs). The clinical manifestations of botulism were typical in all cases. In one female patient the course of disease was complicated. She developed right-sided bronchopneumonia and left-sided purulent parotitis. The type B botulinum toxin occurred more frequently than the other types and the cases without serological confirmation ($\text{Chi}^2 = 6,125$ $p = 0,01$). It was found in serum of 23 patients (in 2 cases together with the type A toxin). The type E toxin was found in serum of one patient. The presence of toxin in serum was not detected in 8 patients. In all patients trivalent (types A, B and E) equine antitoxin was administered. The dose ranged from 50 to 150 cm³. Symptomatic treatment was given in all cases. Nobody required mechanical ventilation. The duration of hospitalization ranged from 5 to 28 days (average 16,6 days). A few patients complained of long-lasting blurred vision or dry mouth.

PIŚMIENICTWO

1. Boroń-Kaczmarek A. Zatrucie jadem kiełbasianym. W: Boroń-Kaczmarek A, Furowicz A J, red. Choroby odzwierzęce przenoszone drogą pokarmową. Wyd 1. Warszawa: PZWL; 1999:56-63.
2. Meng X, Yamakawa K, Zou K, i in. Isolation and characterisation of neurotoxicogenic *Clostridium butyricum* from soil in China. J Med Microbiol 1999;48:133-7.

3. Midura TF. Update: Infant Botulism. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:119-25.
4. Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL. Botulism in the United States: A Clinical and Epidemiologic Review. *Ann Intern Med* 1998;129:221-8.
5. Cherington M. Clinical spectrum of botulism. *Muscle Nerve* 1998;21:701-10.
6. Montecucco C, Shiao G. Structure and function of tetanus and botulinum neurotoxins. *Q Rev Biophys* 1995;28:423-72.
7. Bakheit A, Ward CD, McLellan DL. Generalised botulism-like syndrome after intramuscular injections of botulinum toxin type A: a raport od two cases. *J Neurol Nerosurg Psychiatry* 1997;62:198.
8. Rick JR, Ascher DP, Smith RA. Infantile botulism: An atypical Case of an Uncommon Disease. *Pediatrics* 1999;103:1038-9.
9. Maselli RA, Ellis W, Mandler RN, i in. Cluster of wound botulism in California: clinical, electrophysiologic and pathologic study. *Muscle Nerve* 1997;20:1284-95.
10. Passaro DJ, Werner S B, McGee J, i in. Wound botulism associated with black tar heroin among injecting drug users. *JAMA* 1998;279:859-63.
11. Romanello R, De Santis F, Caione R, i in. A case of botulism due to an infected traumatic injury. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:295-6.
12. Przybylska A. Zatrucia jadem kiełbasianym w 1997 roku. *Przegl Epidemiol* 1999;53:115-20.
13. Therre H. Botulism in the European Union. *Eurosurveillance* 1999;4:2-7.
14. Anusz Z. Epidemiologia zatruc toksyną botulinową w Polsce. Rozprawa habilitacyjna. Warszawa: PZH;1976:28-9.
15. Oczko-Grzesik B, Adamek B, Kępa L. Zatrucia jadem kiełbasianym w obserwacjach I Kliniki Chorób Zakaźnych Śląskiej Akademii Medycznej w latach 1985-1992. *Przegl Epidemiol* 1993;47:285-8.

Adres autorów:

Dariusz Bielec
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM
ul. Biernackiego 9, 20-089 Lublin