

BOTULISMUS

(Botulinum Toxin as a Biological Weapon. Medical and Public Health Management)

S.S. Arnon, R. Schlechter, T.V. Inglesby aj. Americká komise civilní obrany

JAMA, Vol. 285, 2001, č. 8., s. 1059 – 1070

Volně přeložil a značně zkrátil MUDr. Plesník

Botulotoxin (Bt) je jedna z nejjedovatějších dneska známých látek. Jediný gram krystalického Bt, plošně rozprášený a inhalovaný, stačí k zabití více než milionu lidí. Naštěstí je taková disperze toxinu z několika technických důvodů obtížná. Podstata obrovského účinku Bt je enzymatická: toxin je proteinázou, která lýzuje jednu i více bílkovinných vazeb, pomocí nichž nervové buňky uvolňují acetylcholin do nervosvalových synapsí a tak inhibuje uvolnění acetylcholinu.

Bt je třeba stále považovat ze potenciální biologickou zbraň, ač dnes se užívá hlavně terapeuticky při tortikolis, strabismu nebo blefarospasu a pokusně i při řadě jiných potíží. Produkce a použití Bt k vojenským účelům začala nejméně před 60 lety. Skupina japonských bakteriologů (jednotka 731) podávala ve třicátých letech za okupace Madžuska zajatcům jídla s kulturami *Clostridium botulinum* a sledovala jejich úmrtnost. Americký program biologických zbraní začal prvně vyrábět Bt za druhé světové války. Z obav, že Němci mají zbraň s Bt bylo také připraveno pro Spojenecká vojska před invazí do Normandie (den D) více než milion dávek vakcíny proti botulismu (toxoid). Také jiné státy vyvíjely zbraně s Bt.

Ač Smlouva o zákazu biologických a toxických zbraní, zakazující jejich vývoj a výrobu, pochází z roku 1972, nejméně dva její signatáři (SSSR a Irák) dále vyráběli zbraně s Bt. Dnes uvádí americká CIA, že Irán, Irák, Severní Korea a Sýrie připravují zbraně s Bt. Po válce v Perském zálivu 1991 přiznal Irák inspektorům UN, že vyrobil 19.000 litrů koncentrovaného Bt, z čehož asi 10.000 litrů použili k náplni zbraní. Vyrobený Bt zhruba 3x převyšuje množství Bt potřebné při inhalaci k zabití všech lidí na světě.

Faktory virulence *Cl. botulinum*

Clostridium botulinum je sporulující anaerob běžně přítomný v půdách, z nichž může být poměrně snadno izolován. Má čtyři geneticky odlišné skupiny, ale všechny tvoří Bt. Ten má 7 antigeně odlišných typů, označovaných písmeny od A až do G. Protilátky proti jednomu typu nedokážou neutralizovat jiný typ Bt. Typizace Bt lze užít i při epidemiologickém šetření neboť v ČR a v Evropě se vyskytuje typ B, v severní Americe typ A, typ E je typický při botulismu po požití ryb, typy C a D jsou původci botulismu dobytka a drůbeže. Mimo *Cl. botulinum* mohou produkovat Bt také některé kmeny *Cl. baratii* a *Cl. butyricum*.

Letální dávka Bt pro lidi není známá a odhaduje se podle pokusů na primátech. Takže letální množství krystalického Bt typu A je pro 70kg člověka po aplikaci i.v. nebo i.m. asi 0,09 až 0,15 mkg, po inhalaci asi 0,70 až 0,90 mkg a při orálním podání 70 mkg.

Manifestace botulismu

Přirozeně vzniklý botulismus má tři formy: alimentární, raný a endogenní (střevní u kojenců i dospělých). Všechny formy vznikají průnikem Bt sliznicí střeva a plic, nebo z rány do krevního oběhu. Bt však neproniká neporušenou kůží. Jak ranou, tak endogenní formu botulismu vyvolává produkce Bt klostrídiemi v devitalizovaném (anaerobním) prostředí nekrotických tkání, nebo obsahu střeva. Botulismus po inhalaci Bt je vždy navozen člověkem uměle a je typický pro bojové použití Bt.

Všechny formy botulismu mají v podstatě shodné neurologické příznaky. U přirozeně získané alimentární formy botulismu však mohou nervovým příznakům předcházet bolesti v břiše, nevolnost a zvracení, nebo průjem. Předpokládá se, že tyto gastrointestinální potíže působí metabolity jiných, v potravě současně přítomných bakterií.

Botulismus probíhá jako akutní, nehořčnatá, symetrická a sestupná chabá obrna, obvykle začínající u svalů ovládaných bulbárními nervy. Neexistuje botulismus bez obrn několika hlavových nervů. Intenzita a rozsah obrn může být u pacientů i značně odlišný, od lehkého postižení až po těžký komatózní stav, vyžadující několikaměsíční umělé dýchání. Rychlost vzniku a velikost obrn závisí na množství Bt v krevním oběhu. Po týdnech až několika měsících dochází k úzdavě díky prorůstání nových nervových vláken do paretických svalů.

Symptomy a příznaky při alimentárním botulismu (botulotoxin typu A a B)

Symptomy	v %	Příznaky	v %
Únava	77	Změny psychiky	90
Závratě	51	Ptóza víček	73
Dvojité vidění	91	Zúžení zorného pole	65
Nemožnost zaostření	65	Mydriáza, fixace pupil	44
Porucha polykání	96	Nystagmus	22
Suchost v ústech	93	Obrna lícních nervů	63
Dysartrie	84	Nedostatečné otevření úst	65
Bolest v krku	54	Omezení pohybů jazyka	58
Dušnost	60	Slabost rukou	75
Zácpa	73	Slabost nohou	69
Nausea a zvracení	59-64	Hypo- až areflexie	40
Průjem, křeče v břiše	19-42	Ataxie	17
Parestézie	14		

Neléčení pacienti umírají následkem obstrukce dýchacích cest při obrnách dýchacího svalstva a nemožnosti nádechu pro obrnu bránice a pomocných dýchacích svalů. Horečky se objevují až při sekundární infekci (nejčastěji aspirační pneumonie). Pacienti jsou při vědomí, ale jsou často apatičtí a špatně hovoří. Typické potíže při botulismu lze shrnout do symptomu „čtyř D“: diplopie, dysartrie, dysfonie a dysfagie.

Epidemiologie botulismu

Včasné rozpoznání botulismu závisí na ostražitosti klinika. Nemoc sama, ani botulotoxin, není nakažlivá a nešíří se stykem mezi lidmi. Úmyslná mutace mikrobů, vedoucí k produkci Bt u nich, však může vyvolat epidemii. Rezervoárem *Cl.botulinum* je půda, spory bývají na zemědělských plodinách, nebo v medu a podobně.

Dosud nikdy nebylo zjištěno šíření botulismu vodou. I když se někdy uvažuje o záškodnických akcích s otravou veřejných zdrojů pitné vody, je taková akce nejméně ze dvou důvodů nepravděpodobná. Zaprvé je Bt rychle inaktivován standartními postupy vodárenské úpravy (tj. chlorací, aerací), zadruhé vzhledem k pomalosti vyprazdňování velkoobjemových vodojemů by bylo technicky obtížné připravit a dodat do nich potřebné množství Bt. V neupravované vodě a v nápojích však může být Bt stabilní i několik dnů.

Za posledních 20 let bylo zjištěno, že alimentární botulismus nevzniká jen za tradičních podmínek po konzumaci domácky konzervovaných potravin. K otravě Bt může dojít i nekonzervovanými potravinami a ve veřejných stravovacích zařízeních. K typickým znakům hromadného výskytu botulismu patří:

1. Inkubační doba souvisí jak s množstvím vstřebaného Bt, tak s nástupem potíží a jejich intenzitou. Příznaky alimentárního botulismu se mohou objevit nejdříve za 2 hodiny nebo až za 8 dnů po konzumaci kontaminované potraviny. Typická je 12-72 hodinová inkubace. U tří známých případů inhalačního botulismu se příznaky objevily zhruba za 72 hodin po expozici neznámému, ale asi malému množství Bt. U raného botulismu je inkubační doba 4 – 14 dní. Inkubace u endogenního (kojeneckého) botulismu není známa.
2. Věk a pohlaví nehraje roli. Všechny osoby jsou potenciálně vnímavé k Bt. Nemocný není pro okolí nakažlivý.
3. Cesty přenosu: Přítomnost Bt v roztocích je smysly nepostřehnutelná, je bezbarvý, bez zápachu a asi i bez chuti. Snadno jej inaktivuje teplota 85° C a více, působící po dobu 5 minut. Alimentární botulismus tedy prakticky vždy vzniká po požití tepelně nedostatečně opracovaných jídel. Téměř všechny potraviny posloužily jako vehikulum Bt, ale nejčastěji se uplatňuje zelenina s vyšším pH (fazole, pepř, mrkev a kukuřice). V poslední době se objevily epidemie botulismu po požití různých nekonzervovaných jídel v restauracích, nebo v lahůdkářství. Ukázalo se, že pečené brambůrky z foliového sáčku, ponechaného při pokojové teplotě a podávané pak v podobě bramborového salátu, vedly mezi hosty jedné restaurace k epidemii botulismu. U jiných epidemií ve stravovacích podnicích došlo k otravě Bt z kontaminovaného koření, nakládané cibule, česneku v oleji, nebo po komerčně vyráběné sýrové omáčce. Známé jsou případy botulismu po požití nedostatečně vykuchaných ryb, jogurtu, měkkých sýrů a nakládaných ořechů. Kojenecký botulismus vzniká po požití spor *Cl. botulinum*. Ty mohou být v prachu a potravinách, nejčastěji v medu.
4. Incidence a rozsah epidemií: Botulismus je poměrně vzácné onemocnění, epidemie botulismu jsou ještě vzácnější. (V České republice bývají ročně hlášeny 2-3 případy, za posledních 40 let došlo v ČR asi ke stu onemocnění a k jednomu úmrtí na botulismus). Onemocnění se vyskytuje na celém světě

Diferenciální diagnostika botulismu

Klinickou diagnózu botulismu je třeba vždy doložit laboratorním vyšetřením, které však může trvat déle. K vyšetření se zasílá asi 30 ml krve, stolice, obsah žaludku a pokud možno i zvratky a suspektní potravina. Krev musí být odebrána před podáním antitoxinu. Ke standardnímu postupu vyšetření patří biologický pokus na myších, které jsou chráněny antitoxinem proti různým typům Bt. Výsledek je obvykle znám za 6-96 hodin. Vzorky stolice, obsahu žaludku nebo potravin se kultivují anaerobně po dobu 7-10 dnů a produkce Bt se ověřuje testem na myších.

Poměrně často je botulismus zaměňován s polyradikuloneuropatií (Guillain- Barré), s myasthenia gravis nebo s různými nemocemi CNS (klíšťová encefalitída, poliomyelitída, mozkové nádory, iktus, různé intoxikace).

Terapie botulismu

Její základem je podpůrná léčba a pasivní imunizace polyvalentním antitoxickým sérem (koňským). Včasné podání séra neutralizujícího Bt zmírní následné poškození a průběh nemoci, ale neovlivňuje již vzniklé parézy. Ty mohou přetrvávat i několik měsíců za potřeby

současného přívodu tekutin, umělé výživy a podpory dýchání, případně i terapie komplikací. Množství antitoxického séra (obvykle 1 ampule s 10 ml), podávaného pomalou nitrožilní infuzí, závisí na obsahu typových antitoxinů (mezi 5500 a 8500 IU). Exponovaným, ale asymptomatickým osobám, se sérum podá hned při vzniku suspektních potíží. Antibiotika nepůsobí na Bt, ale podávají se k profylaxi sekundární infekce.

Dekontaminace

Přes vysokou toxicitu lze Bt snadno inaktivovat. Kontaminované potraviny a nápoje se zahřejí na 85°C po dobu nejméně 5 minut. Všechny suspektně kontaminované potraviny musí být co nejrychleji staženy z prodeje, zajištěny a jejich vzorky odeslány do laboratoře. Spóry jsou mnohem odolnější, ničí je až 30-minutová expozice teplotě 120° C.

Kůže a šatstvo, kontaminované krví nebo zvratky nemocného, se omyjí vodou a mýdlem. Kontaminované předměty se buď dezinfikují 0,1% chlornanem sodným, nebo se odloží na několik dnů. Botulotoxin se v zevním prostředí poměrně rychle rozkládá (1-4% za minutu).

Personál ošetřující nemocného se suspektním botulismem má dodržovat obvyklý pracovní režim. Pacienta s prokázaným botulismem není třeba izolovat, ale u suspektních případů, kde může jít o meningitidu a jiné infekce, se dbá na ochranu před přenosem nákazy.

106 citací, kopie v archivu oddělení epidemiologie KHS Ostrava

Poznámka překladatele

Předložená práce se týká především situace, kdy je botulotoxin užit jako biologická zbraň. Vybral jsem z textu informace společné i pro „mírový“ výskyt botulismu, ale válečnickým čtenářům doporučuji prostudování originálního článku.

S potěšením jsem zjistil, že pro běžnou praxi u nás jsou postačující a svou stručností i užitečnější informace o botulismu, napsané MUDr. H. Šrámovou, CSc., v Manuálu prevence v lékařské praxi – IV. Základy prevence infekčních onemocnění, vydaného SZÚ Praha roku 1997. Takové zjištění nebývá časté !