

# Infantiel botulisme en honing

H.G.R. 7640 / ADM1590

## Samenvatting

Infantiel botulisme is de meest frequente vorm van botulisme, een ernstige maar zeldzame verlammeende ziekte, veroorzaakt door een neurotoxine (proteïne) geproduceerd door een bacterie, *Clostridium botulinum*. Deze vorm van botulisme, die zich bij het zeer jonge kind ontwikkelt, werd voor de eerste maal in 1976 beschreven en wordt sindsdien in talrijke landen gerapporteerd, in alle werelddelen behalve Afrika.

Infantiel botulisme vloeit voort uit de inname van sporen van *C.botulinum*. Bij het jonge kind ontwikkelen de ingenomen sporen zich in de dikke darm, vermenigvuldigen zich en produceren de Clostridium botulinum-toxine, die dan zijn effecten laat verschijnen. De klinische kenmerken omvatten constipatie, moeilijkheden bij het eten, hypotonie, dysfagie en in de ernstigste gevallen een slappe verlamming en een ademhalingsdeficiëntie. Intubatie, geassisteerde mechanische ademhaling en intensieve medische verzorging kunnen gedurende meerdere weken of maanden nodig zijn; 1 tot 5% van de gediagnosticeerde patiënten overlijden. De fulminante vormen zouden het syndroom van de wiegendood kunnen uitbeelden.

Infantiel botulisme treft uitsluitend kinderen jonger dan 12 maanden : 95 % van de gevallen breken uit gedurende de eerste 6 levensmaanden en de andere gevallen voor de leeftijd van één jaar. De besmettelijke dosis varieert met de leeftijd, de ontwikkeling van de commensale darmflora en het voedingsdieet van de kinderen; ze kan zeer laag zijn, nl 10 tot 100 sporen.

Sporen van *C.botulinum* zijn ubiquitair in het leefmilieu, de grond, het stof, de planten en afgeleide producten. Deze sporen weerstaan hoge temperaturen, zoals meerdere uren bij 100°C, bijzonder goed.

De gastheerfactoren dragen zeker bij tot de pathogenese van infantiel botulisme. De ziekte werd echter duidelijk in verband gesteld met het verbruik van honing, gecontamineerd door sporen van *C.botulinum*. Honing is niet de enige gekende bron van besmetting maar aangezien deze goed gedocumenteerd en te vermijden is, vermits honing geen essentieel voedingsmiddel vormt in het voedingsdieet, wordt het verbruik ervan door kinderen jonger dan 12 maanden in talrijke landen afgeraden.

Onder de microbiologische tests, die meestal uitgevoerd worden om de microbiologische kwaliteit van voedingsmiddelen te valideren, laat het opsporen van sulfiet-reducerende *Clostridium*, soms gebruikt als merker voor fecale besmetting (< dan 10/gram), niet toe een potentieel gevaarlijk besmettingsniveau door *C.botulinum* voor de gevoeligste baby's uit te sluiten.

Tot slot, zou België ook moeten aanbevelen geen honing aan kinderen jonger dan 12 maanden te geven.

## Inleiding

Botulisme is een ernstige maar zeldzame verlammeende ziekte, veroorzaakt door een neurotoxine (proteïne) geproduceerd door een bacterie, *Clostridium botulinum*. Botulineneurotoxinen manifesteren zich voornamelijk door zwakte en slappe verlamming. De drie voornaamste wijzen waarop botulisme zich voordoet zijn botulisme verbonden aan een voedselintoxicatie, wondbotulisme en infantiel botulisme. Infantiel botulisme is de frequentste vorm en zou verantwoordelijk kunnen zijn voor sommige gevallen van wiegendood. Alle vormen van botulisme kunnen dodelijk zijn en worden als medische spoedgevallen beschouwd.

*Clostridium botulinum* is verantwoordelijk voor de meeste gevallen van botulisme ; enkele andere species van *Clostridium* zijn verantwoordelijk voor de andere gevallen.

## Geschiedenis van botulisme

De term « botulisme » is afgeleid van het Latijn *botulus*, of worst. Bij het begin van de 19<sup>de</sup> eeuw, in Europa, werd de verlammeende ziekte in verband gesteld met epidemieën van voedselvergiftiging te wijten aan het verbruik van worsten en andere bereide voedingsmiddelen. In 1897 in België, heeft van Ermengen de eerste omschrijving van *C.botulinum* gepubliceerd en heeft hij aangetoond dat de bacterie een toxine produceerde, die een slappe verlamming bij het dier kon induceren. Wondbotulisme werd voor de eerste maal in 1943 omschreven en meer recentelijk, in 1976 infantiel botulisme.

## De bacterie

*Clostridium botulinum* is een brede Gram positieve bacil, strikt anaëroob, die subterminale sporen vormt.

De sporen zijn ubiquitair in het milieu, ze zijn aanwezig in de grond, het zeesediment en besmetten onder andere de planten en andere producten zoals honing.

Op basis van antigene verschillen worden de botulinetoxinen in 7 types van A tot G ingedeeld. Alleen de types A, B, E en F veroorzaken de ziekte bij de mens terwijl de types C en D bijna alleen bij dieren voorkomen. Het type G werd nooit verbonden aan een natuurlijk verworven ziekte. De botulinetoxine is het krachtigste gekende vergif.

De sporen verdragen gemakkelijk een temperatuur van 100°C bij 1 atmosfeer gedurende meerdere uren ; bovendien, aangezien het koken de anaërobiose van de oplossingen verhoogt, bevordert het ook de groei van *C.botulinum*. De bereiding van voedingsmiddelen in een hogedrukpan doodt de sporen.

De ruwe oogsten in landbouw worden nooit verhit en kunnen door sporen besmet zijn. Daarnaast kunnen talrijke voedingsmiddelen, zelfs als ze tijdens een bereidingsproces verhit worden, eens dat ze aan lucht blootgesteld zijn, opnieuw gevoelig worden voor een nieuwe besmetting door botulinesporen.

## Epidemiologische aspecten

In de Verenigde Staten, in 1999, werden 174 gevallen van botulisme gerapporteerd. Hieronder waren 26 gevallen voedselintoxicaties, 107 gevallen infantiel botulisme en 41 gevallen wondbotulisme. Het aantal gevallen van voedselgerelateerd en infantiel botulisme heeft tijdens de laatste jaren weinig geëvolueerd maar het aantal gevallen van wondbotulisme vertoont een verhoging omwille van het verbruik van bepaalde vormen van heroïne. De ziekte wordt ook in Europa beschreven en ze blijft zeldzaam. In België zou tijdens de laatste jaren geen enkel geval gemeld zijn : werden de eventuele gevallen werkelijk gediagnosticeerd en daarna aangegeven ?

In de Verenigde Staten heeft het botulisme van type A en B wel bepaalde geografische verspreidingen, die de weerspiegeling zijn van de streken waar de overeenstemmende sporen geïdentificeerd werden. Het type E wordt vaak verbonden met visserijproducten. En het type F heeft geen bepaalde verspreiding. Wondbotulisme kan veroorzaakt worden door bacillen van het type A of B ; infantiel botulisme komt te voorschijn met de types A, B of F.

Alle gerapporteerde gevallen van infantiel botulisme hebben zich voorgedaan bij kinderen jonger dan 1 jaar, die voordien « gezond » waren. Ongeveer 95 % van de gevallen van infantiel botulisme breken uit gedurende de eerste zes levensmaanden met een gemiddelde leeftijd van 10 tot 13 weken. Deze vorm wordt vaak toegekend aan het verbruik van honing, maar andere bronnen zijn te voorschijn gekomen sinds honing afgeraden wordt voor zuigelingen. In een studie van verschillende honingsoorten hebben Schocken-Iturrino et al. sporen van *C.botulinum* gevonden in 6 monsters op 85 (7,06 %).

Aangezien honing een potentieel reservoir van sporen van *C.botulinum* vormt en dat hij geen essentieel nutriënt is, hebben alle belangrijke verenigingen op het vlak van de pediatrie, de volksgezondheid en de honingindustrie in de Verenigde Staten eensluidend aanbevolen geen honing aan zuigelingen jonger dan 12 maanden te geven.

Zeldzame gevallen van infantiel botulisme werden geassocieerd met *C.baratii* of *C.butyricum* die een neurotoxine van het botulinetype produceren.

Botulisme – voedselintoxicatie wordt meestal in epidemieën waargenomen, terwijl de andere vormen sporadische gevallen zijn.

## Pathogenese van botulisme

In de voedselintoxicatie veroorzaakt door botuline, wordt de toxine met de voedingsmiddelen, waarin hij geproduceerd werd, ingenomen en enkele uren nadien worden zijn effecten reeds waarneembaar. In het geval van wondbotulisme, worden de sporen van *Clostridium botulinum* in de wonde ingevoerd, ontkiemen ze en produceren ze de toxine in situ. **Infantiel botulisme** wordt veroorzaakt door de toevallige of regelmatige inname van sporen van de botulinebacterie, die daarna in de darm ontwikkelen en hun toxine vrijgeven. De geproduceerde toxine overschrijdt dan de darmbarrière en vestigt zich op irreversibele wijze in de myoneurale juncties ; hij inhibeert de vrijlating van acetylcholine ter hoogte van de zenuwuiteinden. Slappe verlamming en hypotonie vloeien daaruit voort.

Omwille van de samenstelling van hun darmflora, die eenvoudiger is en minder kiemen en bacteriële soorten bevat dan bij oudere individuen , lopen kinderen jonger dan een jaar het risico de ziekte te ontwikkelen. De besmettelijke dosis varieert met de leeftijd en de samenstelling van de normale darmflora. Het voedingsdieet, moedermelk, geformuleerde melk of vaste voeding, zou ook een belangrijke rol kunnen spelen. Bij de jonge zuigeling zou de geschatte besmettelijke dosis zo laag als 10 tot 100 sporen kunnen zijn.

Heel zelden kunnen volwassenen en kinderen ouder dan een jaar gevoelig worden voor infantiel botulisme, na een behandeling met breed spectrum antibiotica, een darmchirurgie, een inflammatoire darmziekte of een beenmergtransplantatie.

## Klinische verschijnselen van infantiel botulisme

Infantiel botulisme komt het vaakst voor tijdens de tweede en derde levensmaanden. Deze zuigelingen vertonen sloomheid en moeilijkheden bij het eten, weigeren te drinken en kunnen moeilijk zuigen. Constipatie en een ernstige hypomyotonie verschijnen; het hoofd is loshangend en blepharoptosis treedt op; de braakreflex verdwijnt en slikstoornissen komen voor. De pupillen reageren traag op het licht, gelaatsparalysie en externe oftalmoplegie worden waargenomen en de osteo-tendineuze reflexen zijn gering of verdwijnen. De hypotonie kan zo ver gaan dat de patiënt ademstilstanden vertoont. Het spectrum waarin de ziekte zich voordoet is breed, gaande van een matige constipatie tot een brutale dood. De zuigeling geneest en recupereert meestal in meerdere weken of maanden. Een obstructie van de bovenste luchtwegen kan het eerste teken zijn en vormt een belangrijke aanwijzing om de zuigeling te intuberen. Als ze niet behandeld worden kunnen deze symptomen evolueren en de verlamming van armen, benen, thorax en ademhalingspijnen veroorzaken, wat leidt tot een ventilatieonvermogen, vastgesteld bij ongeveer 50% van de gediagnosticeerde patiënten. Hun toestand evolueert gedurende 1 tot 2 weken en stabiliseert daarna gedurende 2 tot 3 bijkomende weken na een begin van herstel. Recidieven van infantiel botulisme kunnen gebeuren.

De risicofactoren voor infantiel botulisme zijn weinig omschreven. Om niet-duidelijke redenen breekt de ziekte niet in een epidemische context uit en men is van oordeel dat factoren van gastheergevoeligheid een belangrijke rol zouden kunnen spelen.

## Diagnose

De eerste moeilijkheid met infantiel botulisme betreft het stellen van de diagnose.

Op klinisch vlak omvat de differentiële diagnose van infantiel botulisme andere paralyseorzaken zoals het Guillain-Barré-syndroom, poliomyelitis en myasthenia gravis.

Daarna, moet men, bij verdachte gevallen, tijdig denken aan het stellen van de biologische diagnose. De diagnose wordt in feite bevestigd door het opsporen van de bacterie of haar toxine in de faeces van het kind. Alleen bijzonder gespecialiseerde laboratoria kunnen de toxine aantonen en identificeren door middel van een letaliteitstest bij de muis, met bevestiging van het type door neutralisatie van de toxine met behulp van een specifiek serum.

## Behandeling

De behandeling is voornamelijk « conservatief ».

De ventilatoire insufficiëntie en de verlamming, die in de ernstige gevallen aanwezig zijn, kunnen een mechanische respiratoire ondersteuning gedurende meerdere weken tot meerdere maanden vereisen alsook een intensieve medische verzorging. Na meerdere weken regredieert de verlamming traag. In de gevallen van voedsel- of wondbotulisme, die vroegtijdig gediagnosticeerd worden, kan de toediening van antitoxine de ernst van de ziekte reduceren; in het geval van infantiel botulisme zou de doeltreffendheid ervan door een studie in Californië ook aangetoond zijn.

## Preventie

### De voedselintoxicatie veroorzaakt door botuline

Botulisme kan voorkomen worden. Het is dikwijls te wijten aan het verbruik van slecht voorbereide voedingsmiddelen in blik, waarvan de inhoud weinig zuur is (pH > 4,6). Het belangrijkste aspect in de preventie van botulisme is een correcte manipulatie en bereiding van voedingsmiddelen. Aangezien de toxine thermolabiel is, wordt de eventueel aanwezige toxine geïnactiveerd door een finaal koken of een ander systeem van intensieve verhitting van besmette voedingsmiddelen gedurende 10 minuten vóór hun verbruik. De blikken, die bol schijnen, kunnen gas bevatten, geproduceerd door *C.botulinum* en zouden niet geopend moeten worden.

Andere voedingsmiddelen, die bedorven schijnen, worden beter niet geproefd.

### Infantiel botulisme

Omdat honing sporen van *Clostridium botulinum* kan bevatten en dat hij als infectiebron bij zuigelingen beschreven werd, zouden kinderen jonger dan 12 maanden geen honing mogen krijgen. Deze aanbeveling is die van de Amerikaanse verenigingen inzake pediatrie en volksgezondheid. Honing is veilig voor personen en kinderen ouder dan één jaar en meer.

### In Europa

Zelf al is het aantal gerapporteerde gevallen van infantiel botulisme laag in de verschillende landen van de Europese Gemeenschap, ze bestaan wel degelijk. Bovendien bestaat er nog geen uniforme aanbeveling in verband met hun preventie. Op internationaal niveau staat het nu wel vast dat het verbruik van honing door jonge kinderen jonger dan 12 maanden een risico inhoudt en vooral dat het vermeden kan worden. De aanbeveling om geen honing aan kinderen jonger dan 12 maanden te geven zou van toepassing moeten zijn voor elke honing, behalve voor bepaalde bereide producten.

In sommige landen, zoals Engeland wordt in een vermelding op het etiket van honing aanbevolen geen honing aan kinderen jonger dan 12 maanden te geven. In Finland, wordt deze aanbeveling reeds door de pediaters aan moeders van jonge kinderen gegeven maar *The National Food Administration* overweegt nu een ander informatiemiddel, zoals een waarschuwing op de verpakkingen van honing. In Holland, zouden de ouders van jonge kinderen ook voor dit risico gewaarschuwd worden. In Noorwegen wordt ook aanbevolen geen honing aan kinderen gedurende hun eerste levensjaar te geven. Deze lijst is niet omstandig maar bewijst van een wil om deze waarschuwing door verschillende wegen door te geven. Het risico op botulisme verbonden aan honing weerhoudt nu ook de aandacht van het *EU Scientific Committee*.

Ter informatie wordt het Belgische referentielaboratorium voor *Clostridium botulinum* geleid door Mevrouw M.Turneer op het Pasteurinstituut, Engelandstraat, 642, 1180 Brussel (tel . : 02/373.33.10)

## Microbiologische kwaliteit van honing

Verscheidende studies hebben de aanwezigheid van sporen van *C.botulinum* in 0 tot 14 % van de bestudeerde honingmonsters aangetoond. Deze sporen worden door het fabricageproces van honing niet verwijderd.

De verdeling van de besmetting is niet altijd homogeen en de potentieel gevaarlijke doses voor baby's liggen bovendien zeer laag.

Onder de microbiologische tests, die meestal uitgevoerd worden om de microbiologische kwaliteit van voedingsmiddelen te valideren, laat het opsporen van sulfiet-reducerende *Clostridium*, soms gebruikt als merker voor fecale besmetting (< dan 10/gram), niet toe een potentieel gevaarlijk besmettingsniveau door *C.botulinum* voor de gevoeligste baby's uit te sluiten. Geen enkele thans uitgevoerde test laat toe de veiligheid van een verbruik door baby's te waarborgen. Bovendien, aangezien deze tests op een steekproef bij de productie uitgevoerd worden, zouden ze het waarschijnlijk niet mogelijk maken een lage en niet homogene besmetting in een gecontroleerd lot uit te sluiten.

### Voornaamste referenties

1. Arnon S et al, *honey and other environmental risk factors for infant botulism*. J Ped 1979 ;94 :331-6
2. Bleck T, *Clostridium botulinum*, dans Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th Edition, 1995, Churchill Livingstone Ed
3. Centers for Disease Control and Prevention, *Botulism*, 2001, <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/botulism>
4. EuroSurveillance 1999 ;vol 4,N°1 *Botulism in the European Union*
5. Geubelle F. *Botulisme chez le nourrisson*. Dans Les maladies infectieuses de l'enfant. 1983, CLRO Liège
6. Olsen S, Swerdlow D. *Risk of infant botulism from corn syrup*. Ped Inf Dis J. 2000 ;19 :584-5
7. Sandford M. *Infant Botulism and Honey*. Fact Sheet ENY-128, EDIS, 1995. Florida Cooperative Extension Service, University of Florida
8. Schocken-Iturrino R, Carneiro M, Kato E, Sorbara J, Rossi O, Gerbasi L. *Study of the presence of the spores of Clostridium botulinum in honey in Brazil*. FEMS Immunology & Medical Microbiology. 1999 ;24 :379-82.
9. Shapiro R, Hatheway C, Swerdlow D, *Botulism in the United States : A clinical and Epidemiologic Review*, Ann Intern Med. 1998 ;129 :221-8
10. Tollofsrud P, Kvittingen E, Granum P, Vollo A. *Botulism in newborn infants*, Tidsskrift for Den Norske Laegeforening. 1998 ;118 :4355-6