

3 zuigelingen met obstipatie en hypotonie: infantiel botulisme

Y.Thomasse, J.P.Arends, P.A.van der Heide, L.M.E.Smit, T.W.van Weerden en J.M.Fock

Twee tevoren gezonde zuigelingen, een 10 weken oud jongetje en een 4 maanden oud meisje, werden opgenomen wegens apathie en spierzwakte. Een 3e kind, een tevoren gezond, 6 weken oud meisje, werd opgenomen wegens respiratoire insufficiëntie. Alle 3 hadden meerdere dagen geen ontlasting gehad. Na uitgebreid, overwegend niet-afwijkend onderzoek werd bij alle 3 in het serum het toxine van *Clostridium botulinum* aangetoond. Bij het oudste meisje en het jongetje werd het type-B-toxine aangetoond; zij herstelden vlot. Bij het jongste meisje ging het om type-A-toxine; zij overleed. Mogelijk waren 2 van de 3 kinderen besmet vanuit de honing waarmee zij waren getroost. De diagnose 'infantiel botulisme' moet worden overwogen bij iedere zuigeling met obstipatie en hypotonie. De diagnose kan snel ondersteund worden met behulp van elektromyografie met repetitieve 50-Hz-stimulatie. Honing is een bekende bron van de *C. botulinum*-spore en dient derhalve niet gegeven te worden aan kinderen onder de leeftijd van 1 jaar. Deze 3 kinderen zijn de eerste casussen die in Nederland zijn beschreven.

Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149:826-31

Infantiel botulisme is een zeldzame neuromusculaire aandoening met een unieke pathogenese. Na inname van sporen van *Clostridium botulinum* treedt ontkieming in de tractus digestivus op, waarna kolonisatie van het colon en productie van het botulineneurotoxine plaatsvinden. Dit leidt tot een karakteristiek klinisch beeld dat bij jonge kinderen tot 1 jaar wordt gezien. Het beloop varieert in ernst; in het begin kunnen obstipatie, slecht drinken en hypotonie vóórkomen, waarna soms een snel progressieve totale paralyse met respiratoire insufficiëntie ontstaat. Infantiel botulisme werd voor het eerst beschreven in 1976.^{1,2} Sindsdien werden ruim 1500 gevallen gerapporteerd, met name in de Verenigde Staten.³ In Europa zijn vanaf 1993 geïsoleerde gevallen gemeld.⁴ In dit artikel beschrijven wij als eersten 3 microbiologisch bevestigde gevallen in Nederland.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een 10 weken oud jongetje, was aterm geboren na een ongecompliceerde zwangerschap. Zijn groei en ontwikkeling waren normaal. Sinds enkele weken had hij regelma-

tig wat honing op een speen als troost aangeboden gekregen. Hij werd ingestuurd vanwege slecht drinken, ontroostbaar zacht huilen, apathie en spierzwakte. Patiënt had een opvallend droge mond; sinds 4 dagen voor opname had hij geen ontlasting geproduceerd.

Bij lichamenlijk onderzoek werd een continu zacht klaaglijk huilende, bleke, apathische zuigeling gezien. Er was zeer droog mondslijmvlies, over hart en longen werden geen bijzonderheden gehoord, over het abdomen was er spaarzame peristaltiek en de lever was 2 cm en de milt 1 cm palpabel onder de ribbenboog. Neurologisch onderzoek toonde een uitgesproken axiale hypotonie en sterk afgenomen spontane motoriek. De pupillen waren middelwijd, met trage en later afwezige lichtreacties. Er bestond beiderzijds een ptosis, een externe oftalmoplegie en een totale zwakte van de aangezichtsspieren (figuur 1a). De zuigreflex was afwezig. Spierrekkingsreflexen waren symmetrisch laag en nauwelijks opwekbaar.

Laboratoriumdiagnostiek (bepaling van bloedbeeld, C-reactieve proteïne (CRP), glucose, bloedgasen, elektrolyten, lever- en nierfunctie, ammoniak, lactaat; ook toxicologische en metabole screening van serum en urine, liquoronderzoek, bloed-, urine- en liquorweek) toonde geen afwijkingen. CT van de hersenen was niet afwijkend en een EEG toonde een normale opbouw en differentiatie.

Derhalve waren encefalopathieën op basis van een infectie, een vasculair accident, een metabole stoornis dan wel een intoxicatie minder waarschijnlijk. Op grond van het klinische beeld werd in tweede instantie gedacht aan een aandoening van het perifere zenuwstelsel, zoals infantiel botulisme of Guillain-Barré-syndroom. De diagnose 'infantiel botulisme' werd ondersteund door elektromyografisch (EMG-)onderzoek. In tweede instantie werd het toxine van

Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.

Afd. Kinderintensive Care: mw.Y.Thomasse, kinderarts.

Afd. Medische Microbiologie: hr.dr.J.P.Arends, medisch microbioloog.

Afd. Neurologie: hr.dr.T.W.van Weerden, klinisch neurofysioloog; mw. J.M.Fock, kinderneuroloog.

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, afd. Neonatologie, Amsterdam.

Mw.P.A.van der Heide, kinderarts.

VU Medisch Centrum, afd. Kindergeneeskunde, Amsterdam.

Hr.prof.dr.L.M.E.Smit, kinderneuroloog.

Correspondentieadres: mw.Y.Thomasse.



FIGUUR 1. Patiënt A: (a) 1 week na opname; opvallend zijn het mimiekarme gelaat, de ptosis en de tentmond; (b) bij poliklinische controle, 6 weken na ontslag. (Afgedrukt met schriftelijke toestemming van belanghebbenden.)

C. botulinum type B in het serum aangetoond en het micro-organisme uit de feces gekweekt.

Het ziektebeloop van patiënt was gunstig. Tien dagen na het ontstaan van de klachten trad er langzaam verbetering op en na 3 weken werd hij in goede conditie ontslagen. Poliklinische controle na 6 weken toonde uitsluitend nog een geringe zwakte van de aangezichtsmusculatuur (zie figuur 1b).

Patiënt B, een 4 maanden oud meisje met blanco voor-geschiedenis, werd verwezen omdat sinds 5 dagen klachten bestonden over slecht drinken, minder plassen en sloomheid en sinds 6 dagen de ontlasting was uitgebleven.

Bij lichamelijk onderzoek werd een zieke, klaaglijk hui-lende, apathische zuigeling gezien met een helder bewust-zijn. Algemeen internistisch onderzoek toonde geen afwij-kingen. Het meisje had een lichte ptosis beiderzijds, faciale diplegie en een verminderde zuigreflex. In buikligging kon zij het hoofd niet goed optillen; er was axiale hypotonie. De spontane bewegingen van armen en benen waren duidelijk afgenomen, de spierrekkingsreflexen waren normaal op-wekbaar.

Laboratoriumonderzoek (bepaling van bloedbeeld, glu-cose, bloedgasen, elektrolyten, lever- en nierfunctie, am-moniak, lactaat; ook toxicologische en metabole screening van serum en urine, en liquoronderzoek) toonde geen af-wijkingen. De CRP-concentratie was licht verhoogd met 18 mg/l (referentiewaarde: < 5). Bloed-, liquor- en urinekwe-ken werden ingezet. Vanwege de zieke indruk die patiënte maakte, bestond het vermoeden van een infectie, waarvoor behandeling met breedspectrumantibiotica werd gestart. Aanvankelijk was er geen verbetering van het klinisch beeld. De kweken toonden geen groei, waarop de behandeling met antibiotica na 3 dagen gestaakt werd. Patiëntje kreeg sondevoeding. Vanwege de obstipatie werd enkele malen een klysma gegeven, waarna de defecatie goed op gang kwam.

EMG-onderzoek toonde geen afwijkingen. Hierbij werd overigens geen repetitieve stimulatie in hoge frequenties uitgevoerd. In een latere fase werd gedacht aan infantiel botulisme en werden serum en feces onderzocht op de aan-wezigheid van *C. botulinum*-toxine. In de feces werd *C. botuli-num*-type-B-toxine aangetoond, hetgeen de diagnose 'in-fantiel botulisme' bevestigde. Bij navraag bleek dat geen honing was gegeven.

Op het moment dat de uitslagen bekend werden, was reeds een klinische verbetering bij de patiënte opgetreden. Het beloop was gunstig, na een week ging zij beter drinken en bewoog zij zich actiever. Bij poliklinische controle 3 weken later werden geen afwijkingen meer gezien.

Patiënt C, een 6 weken oud meisje, werd van de kinderafdeling van een algemene kliniek overgeplaatst naar de Kinderintensive Care in verband met respiratoire insufficiëntie ten gevolge van frequente apneus en saturatiedalingen bij vermoedelijk een luchtweginfectie. Een week vóór opname was door de huisarts lactulose voorgeschreven vanwege obstipatie. Patiëntje kreeg sinds enkele weken honing aangeboden als troost.

Bij lichamenlijk onderzoek werd een beademde, gesedeerde neonat gezien. De huidturgor was matig en de slijmvliezen waren droog. Internistisch onderzoek toonde geen afwijkingen, behoudens palpabele fecolieten in de onderbuik. Bij neurologisch onderzoek werd een slappe zuigeling gezien met weinig spontane motoriek. De pupillen waren klein en isocoor, met goede lichtreacties. De spierrekkingsreflexen waren symmetrisch normaal. Eén dag na opname verslechterde het neurologisch beeld; er werd een bilaterale oftalmoplegie gevonden met afwezige corneareflexen en middelwijdte, niet op licht reagerende pupillen naast een tetraplegie en areflexie.

Laboratoriumonderzoek (bepaling van bloedbeeld, CRP, glucose, bloedgasen, elektrolyten, lever- en nierfunctie, ammoniak, lactaat; ook toxicologische en metabole screening van serum en urine, liquoronderzoek, bloed-, urine- en liquorkweek) toonde behoudens een verhoogde CRP-concentratie van 42 mg/l geen afwijkingen. Een CT-scan en een MRI van de hersenen waren niet afwijkend. Gezien het klinisch beeld en de ervaring met patiënt A werd gedacht aan infantiel botulisme. Deze diagnose werd 3 dagen na opname ondersteund met een EMG. Botulinetoxine type A werd in het serum aangetoond en *C. botulinum* werd gekweekt in de feces, verkregen na intensief laxeren.

2 weken na opname werden voor het eerst weer lichte bewegingen waargenomen distaal aan de extremiteiten. Vanaf opname werd in verband met de ernstige coprostase gelaxeerd; desondanks ontstond een beeld van dunnedarmileus met aanwijzingen voor lucht in het portale systeem (figuur 2). Secundair aan de buikproblemen waren er ernstige beademingsproblemen. Er vond een laparotomie plaats, waarbij na decompressie van de dunne darm, spoeling en leegmasseren van colon en sigmoïd een dubbelloopsstoma werd aangelegd. In de postoperatieve fase verslechterde de klinische toestand en ontstond sepsis met multiorgaanfalen, waarschijnlijk ten gevolge van necrose van de darm. Een *Klebsiella pneumoniae* werd uit een bloed- en asciteskweek geïsoleerd. Ondanks intensieve behandeling overleed patiëntje na 20 dagen opname. Obductie werd niet toegestaan.

BESCHOUWING

Etiologie en risicofactoren. Infantiel botulisme wordt veroorzaakt door toxinen van *C. botulinum*, een grampositief, sporenvormend, anaëroob micro-organisme dat wereldwijd wordt aangetroffen in de bodem. Sporen kunnen worden gevonden op verse groenten, fruit en in honing.⁵ Deze kunnen na inname in de tractus digestivus van een jonge zuigeling, waarschijnlijk door de onrijpe microflora, uitgroeien tot micro-organismen en het uiterst giftige botulinetoxine produceren. Er bestaan 7 serologisch te onderscheiden toxinen (A tot en met G); infantiel botulisme wordt meestal veroorzaakt door type A of B.⁶ Honing is het enige bekende voedingsreservoir voor sporen van *C. botulinum* waarvan is aangetoond dat er een relatie bestaat met het optreden van infantiel botulisme.⁷ In de huidige tijd bestaat de mogelijkheid dat het botulinetoxine ook als biologisch wapen gebruikt zou kunnen worden bij een terroristische aanslag.⁸

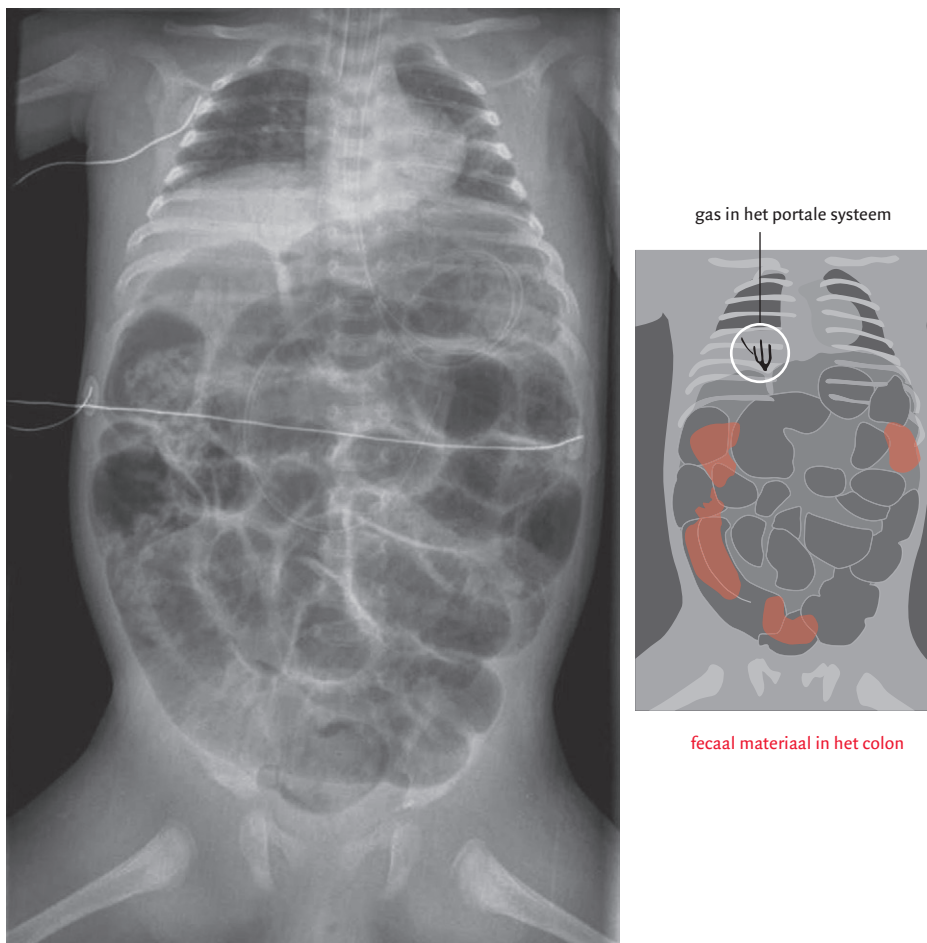
Pathogenese en klinisch beeld. Het botulinetoxine bindt aan de presynaptische zenuwuiteinden en blokkeert de afgifte van acetylcholine in de perifere cholinerge synaps. Deze selectieve blokkade van acetylcholine-exocytose veroorzaakt een unieke en langdurige uitschakeling van synaptische activiteit met een slappe paralyse als gevolg. Preganglionaire synapsen van het autonome zenuwstelsel worden eerst aangedaan, gevolgd door die in de neuromusculaire eindplaat. Herstel treedt na weken op door een functionele verbetering van de synaptische activiteit van de motorische eindplaatjes.⁹

In tegenstelling tot de bekendere vormen van botulisme, namelijk wondbotulisme en botulisme door ingestie van toxinenbevattend voedsel, komt infantiel botulisme uitsluitend voor bij kinderen jonger dan 12 maanden. Patiënten van een week oud zijn beschreven; de prevalentie is het grootst in de tweede of derde levensmaand.¹⁰

Het klinische spectrum varieert van zeer licht tot zeer ernstig; het ziektebeeld kan een sluipend dan wel acuut begin hebben. Obstipatie, waar expliciet naar gevraagd moet worden, is gewoonlijk de eerste uiting van infantiel botulisme, zoals bij de beschreven patiëntjes. In de uren tot dagen hierna ontstaan lusteloosheid en een progressieve spierzwakte, die kunnen leiden tot slechter drinken en zwak huilen.

Bij onderzoek wordt een mimiekarm gelaat gezien; het huilen is zwakker. Er is een vertraagde of afwezige reflex van middelwijdte pupillen, een ptosis en oftalmoplegie. Cornea-, wurg-, zuig- en slikreflex zijn verminderd of afwezig. Vervolgens ontstaat een symmetrisch descenderende slappe paralyse en areflexie.

De symptomen zijn 1 à 2 weken progressief en kunnen leiden tot respiratoire insufficiëntie. Na een plateau fase van 1-3 weken treedt een geleidelijk herstel op. Echter, infantiel botulisme kan een geprotraheerd en gecompliceerd beloop



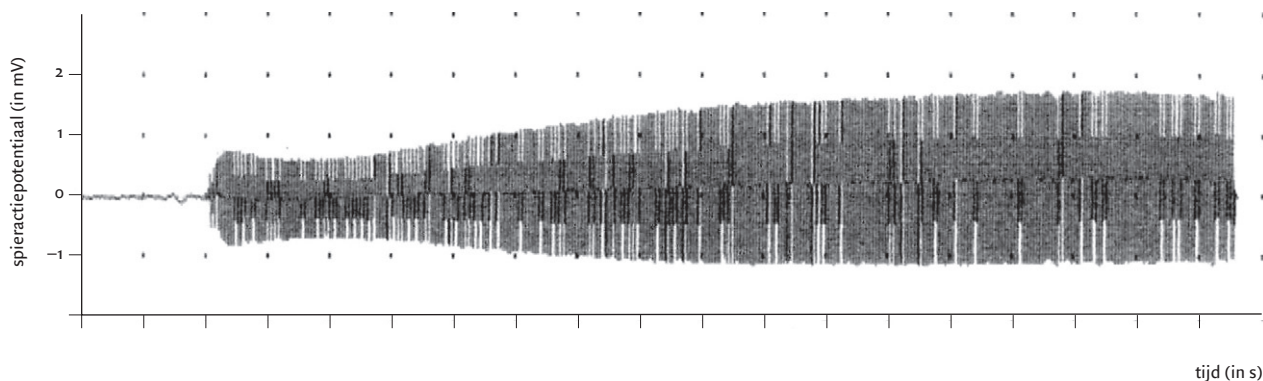
FIGUUR 2. Röntgenfoto van de thorax en de buik van patiënt A: gedilateerde dunne darmlijzen, radiërende lucente streepstekening, zich projecterend over de lever, het meest passend bij gas in het portale systeem; veel feces in het colon.

hebben, zelfs met dodelijke afloop (patiënt C).³⁻¹¹ Bekende complicaties zijn: aspiratiepneumonie, beademingsgerelateerde aandoeningen (recidiverende atelectasen, pneumonie), acuut respiratoir distresssyndroom, urineweginfecties, ernstige coprostasis, die tot ileus, enterocolitis en secundaire sepsis kan leiden. Tijdige herkenning, een zorgvuldige, ondersteunende behandeling en preventie van complicaties zijn essentieel. Indien er geen systemische complicaties en hypoxische perioden optreden, is het herstel volledig.

Differentiaaldiagnose. Bij een snel progressief beloop wordt vaak bacteriële sepsis of meningitis vermoed. De afwezigheid van overige tekenen van een infectie en de aanwezigheid van de symmetrische parese met verlaagde tot afwezige reflexen wijzen echter in de richting van een perifere neurologische aandoening. De differentiaaldiagnose omvat het syndroom van Guillain-Barré, een symmetrisch ascenderende paralyse met een verhoogde eiwitconcentratie in de

liquor, zeer zeldzaam bij zuigelingen. Voorts kan aan poliomyelitis, een asymmetrische paralyse met koorts, gedacht worden. Polyneuropathie ten gevolge van het endotoxine van *Corynebacterium diphtheriae* vertoont een geprotraheerder beloop en is zeldzaam in West-Europa. Ook hypothyreoïdie en intoxicaties met aminoglycosiden of organofosfaten uit insecticiden staan in de differentiaaldiagnose. Infantiele myastheniesyndromen vertonen een wisselend beloop.

Diagnostiek. De diagnose 'infantiel botulisme' kan worden vermoed op basis van een zorgvuldige anamnese en het typische klinische beeld. De diagnose wordt ondersteund met behulp van een EMG-onderzoek met repetitieve 50-Hz-stimulatie, waarbij een responstoename van meer dan 200% gezien wordt (figuur 3).¹¹⁻¹² De sensorische geleidingsnelheid, amplitude en latenties zijn normaal, evenals de motorische geleidingsnelheden. Bij 90% van de kinderen met infantiel botulisme wordt een dergelijke respons gezien. Dit EMG-beeld kan ook gezien worden bij infantiele-myasthe-



FIGUUR 3. Elektromyogram van de *M. abductor digiti V* van patiënt A bij repetitieve 50-Hz-stimulatie van de *N. ulnaris*. Er is een responstoename waarneembaar van meer dan 200%.

niesyndromen. De diagnose wordt bevestigd door het aantonen van het toxine of isolatie van het micro-organisme. Het toxine kan aangetoond worden door serum of feces vóór en na neutralisatie met specifieke antisera in te spuiten bij muizen of door het toxine in de feces aan te tonen met een polymerasekettingreactie. *C. botulinum* kan ook worden gevonden in een anaërobe feceskweek. Door gebruik te maken van sequentieanalyse van een stuk van het 16S-DNA van de geïsoleerde stam kan de determinatie op een snelle manier bevestigd worden: van insturen tot aan diagnose minimaal 2 à 3 dagen. Inname van honing was bekend bij patiënt A en C; de *C. botulinum*-spore werd niet aangetoond in de betreffende honing.

Behandeling. De behandeling van infantiel botulisme bestaat uit ondersteuning en uit het anticiperen op en behandelen van complicaties. Continue bewaking van de patiënt is noodzakelijk tot de plateau fase bereikt is. Indien het kind ten gevolge van de spierzwakte hypoventileert, zal moeten worden overgegaan tot beademing. Intensief laxeren is, gezien de hardnekkige obstipatie, vrijwel altijd noodzakelijk. Sondevoeding wordt over het algemeen goed verdragen. Antibiotica zijn alleen bij secundaire infecties geïndiceerd, aangezien er een verergering van het ziektebeeld kan ontstaan door het vrijkomen van toxine bij lysis van *C. botulinum* in het colon.⁶ Aminoglycosiden kunnen de neuromusculaire blokkade door het botulinumtoxine versterken en zijn derhalve gecontraïndiceerd.¹³ Het gebruik van humaan botulisme-immunoglobuline wordt gesuggereerd in de Angelsaksische literatuur, maar dit immunoglobuline is in Nederland niet verkrijgbaar.¹⁴

Honing. Clostridium-sporen kunnen in circa 10% van honingsamples worden aangetoond.¹⁵ Algemeen wordt dan ook in de Verenigde Staten en de ons omringende landen al jarenlang aangeraden om geen honing te geven aan kinderen onder de leeftijd van 1 jaar. Naar aanleiding van de 3 beschreven ziektegeschiedenissen is dit advies overgenomen

door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (www.minvws.nl, Honing gevaarlijk voor zuigelingen, nieuwsbericht 21 juni 2002) en staat het vermeld in het zogenoemde groene boekje, dat consultatiebureaus uitreiken aan de ouders van elke pasgeborene.

CONCLUSIE

Infantiel botulisme is een ernstig ziektebeeld, dat zonder tijdige herkenning en adequate therapie kan leiden tot ernstige en zelfs letale complicaties. Wij beschrijven als eersten drie gemelde gevallen in Nederland, met een zeer wisselend beloop. Het ziektebeeld wordt waarschijnlijk onvoldoende herkend. Wij zijn van mening dat de diagnose steeds moet worden overwogen als een zuigeling zich presenteert met obstipatie en hypotonie. De diagnose kan snel ondersteund worden met behulp van EMG-onderzoek met repetitieve 50-Hz-stimulatie. Bevestiging van de diagnose vindt plaats door het aantonen van het botulinetoxine of de *C. botulinum*-bacterie. Honing is een bekende bron van de *C. botulinum*-spore en dient derhalve niet gegeven te worden aan kinderen onder de leeftijd van 1 jaar en is als troost voor baby's uit den boze.

M.Torringa, kinderarts Twenteborg Ziekenhuis Hengelo, schreef mee aan een eerdere versie van het artikel; F.G.van Zijderveld, dierenarts en microbioloog, en E.Kamp†, bioloog, Centraal Instituut voor DierziekteControle, Lelystad, droegen bij aan de diagnosestelling door middel van muizenonderzoek en onderzoek van honingsamples. B.Wolters, arts infectieziekten, GGD Groningen, becommentarieerde het artikel kritisch.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 22 november 2004

Literatuur

- 1 Pickett J, Berg B, Chaplin E, Brunstetter-Shafer MA. Syndrome of botulism in infancy: clinical and electrophysiologic study. *N Engl J Med* 1976;295:770-2.
- 2 Midura TF, Arnon SS. Infant botulism. Identification of *Clostridium botulinum* and its toxins in faeces. *Lancet* 1976;2(7992):934-6.
- 3 Schreiner MS, Field E, Ruddy R. Infant botulism: a review of 12 years' experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Pediatrics* 1991; 87:159-65.
- 4 Aureli P, Franciosa G, Fencia L. Infant botulism and honey in Europe: a commentary. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:866-8.
- 5 Spika JS, Shaffer N, Hargrett-Bean N, Collin S, MacDonald KL, Blake PA. Risk factors for infant botulism in the United States. *Am J Dis Child* 1989;143:828-32.
- 6 Arnon SS. Infant botulism. In: Feigin RD, Cherry JD, editors. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1998. p. 1570-7.
- 7 Arnon SS, Midura TF, Damus K, Thompson B, Wood RM, Chin J. Honey and other environmental risk factors for infant botulism. *J Pediatr* 1979;94:331-6.
- 8 Arnon SS, Schechter S, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001;285:1059-70.
- 9 De Paiva A, Meunier FA, Molgó J, Aoki KR, Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3200-5.
- 10 Thilo EH, Townsend SF, Deacon J. Infant botulism at 1 week of age: report of two cases. *Pediatrics* 1993;92:151-3.
- 11 Cherington M. Clinical spectrum of botulism. *Muscle Nerve* 1998; 21:701-10.
- 12 Jones jr HR, Darras BT. Acute care pediatric electromyography. *Muscle Nerve* 2000;9 Suppl:S53-62.
- 13 Molgó J, Lemeignan M, Thesleff S. Aminoglycosides and 3,4-diaminopyridine on neuromuscular block caused by botulinum type A toxin. *Muscle Nerve* 1987;10:464-70.
- 14 Frankovich TL, Arnon SS. Clinical trial of botulism immune globulin for infant botulism. *West J Med* 1991;154:103.
- 15 Nevas M, Hielm S, Lindstrom M, Horn H, Koivulehto K, Korkeala H. High prevalence of *Clostridium botulinum* types A and B in honey samples detected by polymerase chain reaction. *Int J Food Microbiol* 2002;72:45-52.

Abstract

Three infants with constipation and muscular weakness: infantile botulism. – Two previously healthy infants, a boy of 10 weeks and a girl of 4 months presented with apathy and muscle weakness. A third previously healthy child, a girl of 6 weeks old was admitted with respiratory insufficiency. None of the three had had a bowel movement for a number of days. After extensive investigations which revealed few abnormalities *Clostridium botulinum* toxin was obtained in serum from all three children. Type-B-toxin was shown in the faeces of the older girl and boy; both recovered quickly. The other girl had type-A toxin; she died. Two of the three children were given honey to comfort them. Infantile botulism must be considered in every infant with symptoms of constipation and hypotonia. The diagnosis can quickly be confirmed by electromyography with repetitive 50-Hz-stimulation. Honey is a well-known source of the *C. botulinum* spore and should not be given to children under the age of 12 months. These three children are the first cases to be described in the Netherlands. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:826-31