CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Botulismo alimentar – o desafio do diagnóstico

Foodborne botulism – a diagnostic challenge

/ C. Pereira[1] / S. Moura[1] / P. Marques[1] / C. Pinto[2] / E. Pinelo[2] / I. Matos[3] / P. Vaz[4]

[1]Interna Complementar de Medicina Interna
[2]Assistente Hospitalar de Medicina Interna
[3]Assistente Hospitalar Graduada de Neurologia
[4]Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna / Diretora de Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina Interna, Unidade Hospitalar de Bragança, Unidade Local de Saúde do Nordeste
Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde do Nordeste

Correspondência:
Cátia Pereira
Avenida Abade de Baçal
5301-852 Bragança
Telemóvel: 273310800
Endereço eletrónico: cmlpmed@gmail.com

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Artigo recebido em
4/9/2014

Artigo aceite para publicação em
26/11/2014

/ Resumo

O botulismo é uma doença neurológica paralisante flácida potencialmente letal, descrita como rara, de prevalência mundial, causada maioritariamente por toxinas do bacilo Clostridium botulinum. O fator mais importante para o diagnóstico consiste na suspeição, sendo essenciais uma história clínica e um exame físico cuidadosos. O diagnóstico definitivo requer o isolamento da bactéria ou a deteção da toxina de Clostridium botulinum no soro, fezes ou produto alimentar ingerido. Este trabalho visa alertar para este diagnóstico através da descrição de um caso clínico.

Palavras chave: Clostridium botulinum, botulismo, toxina.

/ Abstract

Botulism is a flacid neuroparalytic disease potentially life-threatening described as rare and global distribution caused mostly by toxins from the bacillus Clostridium botulinum. The most important factor for the diagnosis relies on suspicion, with a thorough clinical history and examination being crucial. The definite diagnosis requires the isolation of the bacteria or the detection of Clostridium botulinum toxin in serum, feces or from food ingested. This paper aims to draw attention to this diagnosis through the description of a clinical case.

Keywords: *Clostridium botulinum, botulism, toxin.*

/ Introdução

O botulismo é uma doença neurológica paralisante potencialmente letal de prevalência mundial descrita como rara, mas com algumas formas de incidência crescente, causada quase exclusivamente por toxinas de um bacilo gram-positivo anaeróbio obrigatório ubíquo na natureza: o *Clostridium botulinum*.[1-2] O seu nome deriva do latim *botulus* que significa salsicha, devido aquele que se estima ter sido o primeiro surto após ingestão de salsichas no século XVIII.[3] São conhecidas outras espécies que podem causar a doença embora menos frequentemente, tais como o *Clostridium baratii* e *Clostridium butyricum*.[1-2] A bactéria é produtora de endosporos resistentes a altas temperaturas que após germinação vão produzir toxinas. Estão descritos oito tipos de toxinas: os tipos A, B, E,

raramente F e G, e mais recentemente descoberto o tipo H,[4] que podem causar doença em humanos; enquanto os tipos C e D causam doença noutros animais. A toxina A causa geralmente doença mais grave e é mais frequente na América do Norte, enquanto a toxina B provoca um quadro clínico mais benigno sendo a mais frequente na Europa e em Portugal.[2] A toxina E foi também detetada em Portugal.[5] Pela sua capacidade de conservação e germinação mesmo em condições extremas e pelo dano potencial que pode ser causado, inclusivamente por via inalatória, as toxinas botulínicas são consideradas possíveis armas biológicas de terrorismo.[1]

Estão descritas neste momento várias formas de manifestação do botulismo: o de causa alimentar; a forma associada a feridas (após contaminação da ferida com esporos que germinam e produzem a toxina, com associação predominante à toxicodependência, particularmente ao uso de heroína pela via subcutânea e intramuscular); o botulismo infantil (causado pela ingestão de esporos que germinam no intestino em lactentes); o botulismo de classificação indeterminada (semelhante ao botulismo infantil mas que ocorre no adulto) e o botulismo por inalação (que não sendo uma doença natural corresponde ao tipo de doença devida à inalação da toxina contida em aerossóis).[1,2,6] Surgem ainda cada vez mais casos associados à administração intramuscular de toxina botulínica com fins terapêuticos ou cosméticos, podendo acarretar efeitos adversos transitórios por excesso de dosagem.[4] Apesar de terem ocorrido alguns casos graves, na grande maioria das situações não é causadora de verdadeiros quadros da doença.[1,7]

Este artigo debruça-se sobre o botulismo alimentar, que pode ocorrer de forma esporádica ou epidémica após ingestão de produtos alimentares contaminados, com maior frequência por alimentos enlatados ou caseiros inapropriadamente conservados ou confecionados, como o fumeiro, vegetais ou marisco.[2,3,8] As toxinas são absorvidas pelo trato gastrointestinal e disseminadas pela via hematogénea de forma a bloquear de forma irreversível a libertação de acetilcolina nas terminações nervosas colinérgicas periféricas, atingindo todas as junções neuromusculares, os gânglios simpáticos e parassimpáticos e as fibras pós-ganglionares parassimpáticas.[3] O sistema nervoso central é poupado pela incapacidade das toxinas atravessarem a barreira hemato-encefálica devido ao seu tamanho. A toxina liga-se a um recetor específico na porção pré-sináptica das sinapses periféricas colinérgicas nos gânglios e junções neuromusculares de forma irreversível, daí que seja necessário a criação de novos terminais pré-sinápticos, com consequente formação de novas sinapses, para que a sintomatologia desapareça (o que pode demorar até 7 meses).[3,9]

A suspeição surge como um fator crucial para o diagnóstico, sendo essenciais uma história clínica cuidadosa e um exame físico acurado. O período de incubação é variável (de horas a dias) e habitualmente surgem sintomas gastrointestinais (como obstipação, vómitos e menos frequentemente diarreia), seguindo-se posteriormente as alterações neurológicas, como pupilas dilatadas e fracamente reativas, ptose, paralisia simétrica flácida descendente dos nervos motores e autonómicos com atingimento de predomínio proximal e falência respiratória aguda.[3,7,10,11]

O diagnóstico definitivo requer a deteção da toxina de *Clostridium botulinum* no soro, suco gástrico, fezes ou produto alimentar ingerido ou o isolamento do microrganismo por cultura dos mesmos produtos.[2-3]

/ Caso Clínico

Os autores descrevem o caso de um doente do sexo masculino, 44 anos, técnico de higiene e segurança, que recorreu ao serviço de urgência por diplopia, disfagia para sólidos e líquidos e xerostomia com 24 horas de evolução. Negava cefaleias, tonturas ou náuseas. Referia ingestão de alheira e pastéis de bacalhau caseiros dois dias antes, associada a queixas dispépticas autolimitadas que se resolveram espontaneamente. À data sem conhecimento de indivíduos com sintomatologia semelhante e negava ingestão de fármacos. Fumador de 20 unidades maço/ano. Negava antecedentes patológicos, medicação habitual ou consumo de drogas intravenosas. À admissão apresentava-se com escala de Glasgow de 15, consciente e colaborante, com funções superiores conservadas, objetivando-se ptose palpebral e ausência do reflexo da acomodação (Figura 1). Restante exame neurológico sem alterações (pupilas isocóricas e fotorreativas, oculomotricidade normal e sem outros défices dos pares cranianos, sem alteração do campos visuais, força muscular preservada, reflexos osteotendinosos preservados, sem alteração das sensibilidades, provas de coordenação motora sem dismetria, sem rigidez da nuca). Apirético, tensão arterial de 114/72 mmHg, pulso de 70 batimentos/minuto, frequência respiratória de 16 ciclos/minuto e sem sinais de dificuldade respiratória, com exame objetivo normal. Realizou uma tomografia computadorizada crânio-encefálica que não apresentava alterações, uma radiografia torácica que não evidenciou alterações pleuroparenquimatosas e análises sanguíneas com resultados dentro da normalidade (Quadro 1). Avaliado por Neurologia que confirmou diplopia em várias posições do olhar, mais exuberante no olhar dirigido à esquerda, sem evidência de alterações da oculomotricidade, sem



Figura 1 – Ptose palpebral objetivada à admissão.

QUADRO I – RESULTADOS LABORATORIAIS DO CASO CLÍNICO	
ANÁLISE - RESULTADO (VALOR NORMAL)	ANÁLISE - RESULTADO (VALOR NORMAL)
Hemoglobina - 15,2 g/dL (13,5-18)	Proteína C reativa - 1,28 mg/dL (<0,6)
Leucócitos - 8780/uL (4400-11300)	Alanina aminotransferase - 16 U/L (<41)
Plaquetas - 236000/uL (150000-350000)	Aspartato aminotransferase - 22 U/L (<38)
Ureia - 18 mg/dL (17-43)	Latato desidrogenase - 152 U/L (<248)
Creatinina - 0,96 mg/dL (0,84-1,25)	Creatinaquinase total - 96 U/L (<190)
Sódio - 135 mEq/L (134-145)	TSH - 0,36 uUI/mL (0,35-4,94)
Potássio - 4,4 mEq/L (3,5-5,5)	T4 livre - 0,97 ng/dL (0,7-1,48)
Cloro - 104 mEq/L (101-109)	Glicose - 84 mg/dL (70-105)

TSH – hormona de estimulação da tiróide; T4 – tiroxina.

alterações da fotorreatividade pupilar mas com reflexo de acomodação ausente. Pela suspeita de botulismo alimentar foi proposto internamento que o doente recusou, tendo alta contra parecer médico.

Regressou ao serviço de urgência dois dias depois por manutenção do quadro clínico associado a astenia, obstipação e dificuldade em iniciar a micção. Ao exame neurológico mantinha ptose palpebral, ausência de reflexo de acomodação, diplopia em todas as posições do olhar e limitação na abdução do olho direito, com restante exame objetivo normal. Na gasimetria arterial não apresentava insuficiência respiratória (pH 7,35; PaCO2 30 mmHg; PaO2 88 mmHg). Apresentava valores analíticos dentro da normalidade, sobreponíveis aos já referidos, com imunidade para a hepatite B pela vacinação, negatividade para o vírus da hepatite C e para o vírus da imunodeficiência adquirida 1 e 2. Apresentava serologias para toxoplasmose e rubéola negativas, assim como o doseamento de drogas. Realizou ressonância magnética crânio-encefálica que não revelou alterações. Pela suspeita de botulismo alimentar, foi pedida pesquisa de toxinas de *Clostridium botulinum* no soro e fezes, com deteção da toxina botulínica do tipo B no soro colhido após 4 dias de sintomatologia, em grande quantidade, e nas fezes (esta última apenas na segunda amostra fornecida 12 dias depois do início dos sintomas, já que a primeira foi considerada insuficiente). Tendo em conta que esta é uma doença de declaração obrigatória, foi notificada a delegação de saúde pública do distrito. Contudo, não foi possível recolher amostras dos produtos alimentares suspeitos. Não houve conhecimento de outros casos notificados no distrito. O doente permaneceu internado durante 20 dias sob vigilância e terapêutica sintomática, nomeadamente hidratação intravenosa e oral abundante, laxantes e dieta pastosa consoante tolerância. Apresentou uma evolução clínica favorável, com melhoria progressiva das queixas, manutenção da estabilidade hemodinâmica, apirexia sustentada, sem dificuldade respiratória ou outra intercorrência que traduzisse atingimento muscular pulmonar. Como tal, sem necessidade de administração de antitoxina. Teve alta sendo orientado para consulta de Neurologia. Na reavaliação na consulta externa desta especialidade um mês depois apresentava melhoria da sintomatologia, persistindo apenas alguma dificuldade na visão mais próxima (Figura 2). Sem outras queixas associadas, o doente já se encontrava a trabalhar sem limitações. O exame neurológico foi normal.



Figura 2 – Evolução da ptose palpebral 50 dias após a admissão.

/ Discussão

O botulismo é considerado como raro por muitos autores, sendo que grande parte desta escassez de casos é atribuída à dificuldade em estabelecer o diagnóstico.[1-3] Os esporos podem sobreviver ao processamento habitual de preparação dos alimentos, contudo a confluência de condições que permitem a sua germinação (ambiente anaeróbio, pH não ácido e baixa existência de sal ou açúcar) raramente é atingida, o que também pode explicar a sua baixa prevalência.[1]

O caso apresentado demonstra um exemplo típico de apresentação desta doença, sem contudo manifestar a sintomatologia mais grave e temida. Contextualizado na história epidemiológica, o quadro clínico sugestivo assenta no aparecimento de ptose e paralisia flácida simétrica com progressão descendente e predomínio proximal, com reflexos conservados, ausência de febre e sem alterações cognitivas, sensitivas ou cerebelosas associadas.[10] O atingimento dos pares

cranianos geralmente marca o início do quadro traduzindo-se em visão turva e diplopia, com alteração do reflexo de acomodação (o reflexo pupilar pode estar conservado) e disfagia.[2,3,8] O envolvimento do sistema nervoso autónomo traduz-se em tonturas, xerostomia, obstipação e retenção urinária, também presentes neste caso.[3,8,11]

Foi detetada a toxina botulínica do tipo B, geralmente de menor toxicidade e a mais comum em Portugal e na Europa, sustentando o diagnóstico. Contudo a demonstração da toxina através da inoculação em ratinhos é demorada e pode ser negativa, não excluindo o diagnóstico. Tal como demonstrado neste caso, os resultados laboratoriais (incluindo hemograma, proteína C reativa e velocidade de sedimentação) e os exames imagiológicos são geralmente normais em doentes com botulismo alimentar.[3] Tendo em conta a suspeita inicial de botulismo alimentar não foram realizados punção lombar ou exames eletrofisiológicos. Porém, pode ser um desafio diferenciar esta patologia de outras como miastenia gravis, síndrome de Guillain-Barré (particularmente com o síndrome de Miller Fisher), síndrome de Eaton-Lambert, acidente vascular cerebral ou neoplasia do sistema nervoso central.[3,10,11] Se por um lado a punção lombar não revela alterações no líquido cefalorraquidiano, por outro lado os testes neurofisiológicos como a eletromiografia e os testes de condução nervosa podem ser úteis no diagnóstico diferencial.[2,3,11] A eletromiografia revela potenciais de fibrilhação compatíveis com desnervação aguda com diminuição da amplitude dos potenciais de ação nos grupos musculares atingidos, um achado inespecífico.[11] Com a estimulação repetitiva do nervo com frequências moderadas ou altas (20-50 Hz) (que consiste na estimulação elétrica repetida do nervo motor medindo o tamanho do componente do potencial de ação muscular) ocorre um aumento da amplitude dos potenciais de ação musculares traduzindo um bloqueio neuromuscular do tipo pré-sináptico, o que é altamente sugestivo.[2]

O tratamento dirigido consiste no suporte ventilatório e na administração de antitoxina. Estão disponíveis o soro de origem equina ou a imunoglobulina anti-botulínica humana, embora esta última de produção mais limitada. Geralmente a antitoxina é mais eficaz nas primeiras 24 horas após aparecimento dos sintomas ou dentro de 72 horas após ingestão de alimentos contaminados.[1] A demora em se obter o resultado da pesquisa que confirma o diagnóstico e a sua baixa sensibilidade (entre os 33% e os 60% segundo vários autores[1-2]) enfatizam a necessidade de iniciar tratamento logo que haja suspeita de botulismo com atingimento grave.

Geralmente o curso da doença é benigno não obrigando a nenhum dos tratamentos referidos, necessitando apenas de vigilância e terapêutica de suporte, como ocorreu no caso descrito, associado à toxina B, sem nunca ter ocorrido envolvimento muscular pulmonar. A insuficiência respiratória decorrente da paralisia nas formas graves pode exigir ventilação mecânica durante semanas a meses, assim como o internamento em unidades de cuidados intensivos. A paralisia melhora gradual e lentamente. A mortalidade desta doença é variável, rondando os 5-8% dependendo do tipo de toxina mais comum em cada área geográfica.[2-3]

/ Conclusão

O botulismo é uma doença de amplo espetro clínico mas com caraterísticas diferenciadoras. O fator decisivo para estabelecer o diagnóstico é a suspeição, sendo essenciais uma história clínica e um exame físico cuidadosos integrados num contexto epidemiológico, como ilustra este caso com um quadro clínico benigno mas sugestivo.

A vigilância e a terapêutica sintomática constituem elementos fulcrais no sentido da instituição de medidas rápidas em caso de falência respiratória, avaliando a indicação para ventilação mecânica e para administração de imunoglobulinas.

/ Bibliografia

1 - Sobel J. Botulism. Clin Infect Dis. 2005;41(8):1167-73.

2 - Cardoso T, Costa M, Almeida HC, Guimarães M. Botulismo alimentar - estudo retrospectivo de cinco casos. Acta Med Port. 2004;17:54-8.

3 - Vasa M, Baudendistel TE, Ohikhuare CE, Grace EM, Yan W, Josephson A, et al. The Eyes Have It. N Engl J Med. 2012;367(10):938-43.

4 - Barash JR, Arnon SS. A Novel Strain of Clostridium botulinum That Produces Type B and Type H Botulinum Toxins. J Infect Dis. 2013:1-9.

5 - Pereira AA, Santos ML, Sarmento A, Ramos MH, Almeida B, Camisa E, et al. Botulismo E – Primeiro caso português. Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas. 1993;16(2):129-131.

6 - MacDonald E, Arnesen TM, Brantsaeter AB, Gerlyng P, Grepp M, Hansen BA. Outbreak of wound botulism in people who inject drugs, Norway, October to November 2013. Eurosurveillance. 2013;18(45):1-4.

7 - Chertow DS, Tan ET, Maslanka SE, Schulte J, Bresnitz EA, Weisman RS, et al. Botulism in 4 adults following cosmetic injections with an unlicensed, highly concentrated botulinum preparation. JAMA. 2006;296(20):2476-9.

8 - Lecour H, Ramos H, Almeida B, Barbosa R. Food-borne botulism – a review of 13 outbreaks. Arch Intern Med. 1988;148:578-580.

9 - Sugiyama H. Clostridium botulinum neurotoxin. Microbiol Rev. 1980;44:419.

10 - Potulska-Chromik A, Zakrzewska-Pniewska B, Szmidt-Sałkowska E, Lewandowski J, Si☒ski M, Przyjałkowski W, et al. Long lasting dysautonomia due to botulinum toxin B poisoning: clinical-laboratory follow up and difficulties in initial diagnosis. BMC Research Notes. 2013;6:438.

11 - Machado S, Pires C, Manji H. Key points in the differential diagnosis of myasthenic syndromes. Sinapse. 2013;13(1):15-22.