



# Botulismo Infantile

## una malattia rara fin troppo frequente

Un progetto Italia-Usa dell'Istituto Superiore di Sanità e del CNIT della Fondazione Maugeri di Pavia realizza una task force per far conoscere e individuare il Botulismo Infantile



Una patologia acuta e gravissima, che colpisce neonati e bambini fino all'anno di età, ma ancora sotto-diagnosticata anche dai servizi specialistici. Parliamo del Botulismo Infantile, malattia rara oggi finalmente al centro di un progetto di ricerca Italia-USA (*Infant Botulism Treatment and Prevention Program* del *California Department of Health Service*) che vede coinvolti l'Istituto Superiore di Sanità e il CNIT - Centro Nazionale Informazione Tossicologica di Pavia della Fondazione Maugeri. Una task force specialistica che esegue circa l'80% di tutte le diagnosi di intossicazione botulinica che si fanno in Italia. Obiettivo del progetto è promuovere il riconoscimento, la diagnosi e la conoscenza sulla malattia. "Siamo di fronte ad una patologia subdola, - spiega il dottor Carlo Locatelli, ricercatore del Servizio di Tossicologia e del CNIT - i cui sintomi vengono spesso ricondotti ad altre cause. Il lavoro che stiamo portando avanti è diretto su due fronti: verso gli specialisti e gli addetti ai lavori (pediatri, neonatologi, medici di Pronto Soccorso, Rianimatori, neurologi e tossicologi clinici) da un lato, e verso genitori ed insegnanti di comunità infantili dall'altro. Dobbiamo mettere questi soggetti in grado di rilevare la malattia e soprattutto i campanelli d'allarme".

In questo progetto il CNIT si interfaccia con l'ISS dove ha sede il Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo dedicato prevalentemente al riconoscimento della tossina botulinica riscontrabile negli alimenti e nelle matrici biologiche dei pazienti. L'ISS, trattandosi di malattia soggetta a controllo, con obbligo di segnalazione per arginare possibili epidemie, funge da collettore dei dati epidemiologici che vengono poi inviati alle autorità sanitarie nazionali ed europee.

*Ma in che cosa si differenzia il Botulismo Infantile da quello alimentare?*

"Il Botulismo Infantile, diversamente dal classico botulismo alimentare, non è causato dall'ingestione di tossina preformata in un alimento ma dalla tossina botulinica prodotta a livello intestinale dalle spore ingerite che hanno avuto la possibilità di germinare e moltiplicarsi.

Abbiamo a che fare con un batterio presente ovunque - prosegue il dottor Locatelli -. La fonte delle spore è ambientale e i veicoli finora individuati attraverso indagini epidemiologiche e di laboratorio sono il miele e la polvere. Nell'attività di comunicazione che facciamo verso i pediatri ci aspettiamo che vengano sensibilizzati i genitori, informandoli sulla malattia, spiegando loro il ruolo di veicolo del miele e la necessità di evitare di fare soggiornare il bimbo in luoghi molto polverosi".





### Quali sono i sintomi più significativi?

“La tossina si manifesta con i classici segni e sintomi del botulismo, che nel bambino significano costipazione, debolezza muscolare, pianto flebile, suzione debole, riflesso faringeo o della deglutizione abolito, perdita del tono muscolare e infine paralisi flaccida simmetrica discendente. I bambini affetti da Botulismo Infantile hanno difficoltà a nutrirsi e spesso a respirare.

Anche per questo, la malattia si può nascondere dietro la Sindrome della Morte Improvvisa (Sudden Infant Death Syndrome – SIDS) o altre patologie neurologiche o respiratorie. La difficoltà della diagnosi è da ricondurre proprio all'ampio spettro di manifestazioni cliniche della malattia, non sempre presenti, e ai diversi livelli di gravità che può avere, ma nessun segnale deve essere trascurato. Spesso infatti le madri tralasciano di riferire dei problemi di stipsi del bambino, comuni nel lattante, mentre non mancano di segnalare la difficoltà alla suzione. Il ruolo del pediatra nella raccolta delle informazioni è fondamentale”.

### In quale modo il progetto si propone di far passare l'informazione?

“In occasione di convegni, corsi e riunioni scientifiche sottoponiamo all'attenzione degli iscritti un questionario mirato a capire il grado di conoscenza della malattia. Questa fase di indagine si protrarrà fino ad aprile 2009, quando si arriverà ad una valutazione complessiva dei progressi fatti in termini di sensibilizzazione e diffusione della conoscenza di questa patologia tra i medici.

Nei confronti del pubblico, invece, è stato realizzato materiale informativo sulla prevenzione, sui segni per un riconoscimento precoce, sui sintomi della malattia, che trasmettiamo alle società scientifiche di settore e da qui ai singoli studi medici”.

Tutte le informazioni sul tema confluiranno poi all'interno di un sito internet sul quale stiamo lavorando, che diventerà la principale fonte delle informazioni scientifiche sul Botulismo Infantile in Italia. Dal sito si potrà accedere al data base del Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo dell'ISS che, ad oggi, rappresenta la raccolta più completa su casi di botulismo in Italia e in Europa. Ospitato dai server dell'ISS, il sito internet sarà rivolto alla comunità più ampia, con informazioni per i medici (con diagnosi clinica, gestione del paziente, diagnostica di laboratorio e trattamento), per gli esperti di laboratorio (microbiologia dei clostridi che producono neurotossine, metodo di diagnosi, raccolta archivio e invio di campioni al NRCB o altri centri specializzati), genitori (informazioni sulla trasmissione e la prevenzione della malattia) e farmacisti (per i quali saranno incluse informazioni speciali sull'uso, dosaggio del farmaco Botulism Immune Globulina-Intravenous Human - BIG IV). Il sito oltre a consentire l'accesso a vari livelli di informazione nell'area pubblica e in quella riservata al personale medico, permetterà di interagire 24 ore al giorno, 7 giorni su 7 sia con il personale del Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo sia del CNIT, per ottenere risposte rapide sulla patologia o richiedere diagnosi di laboratorio mirate.

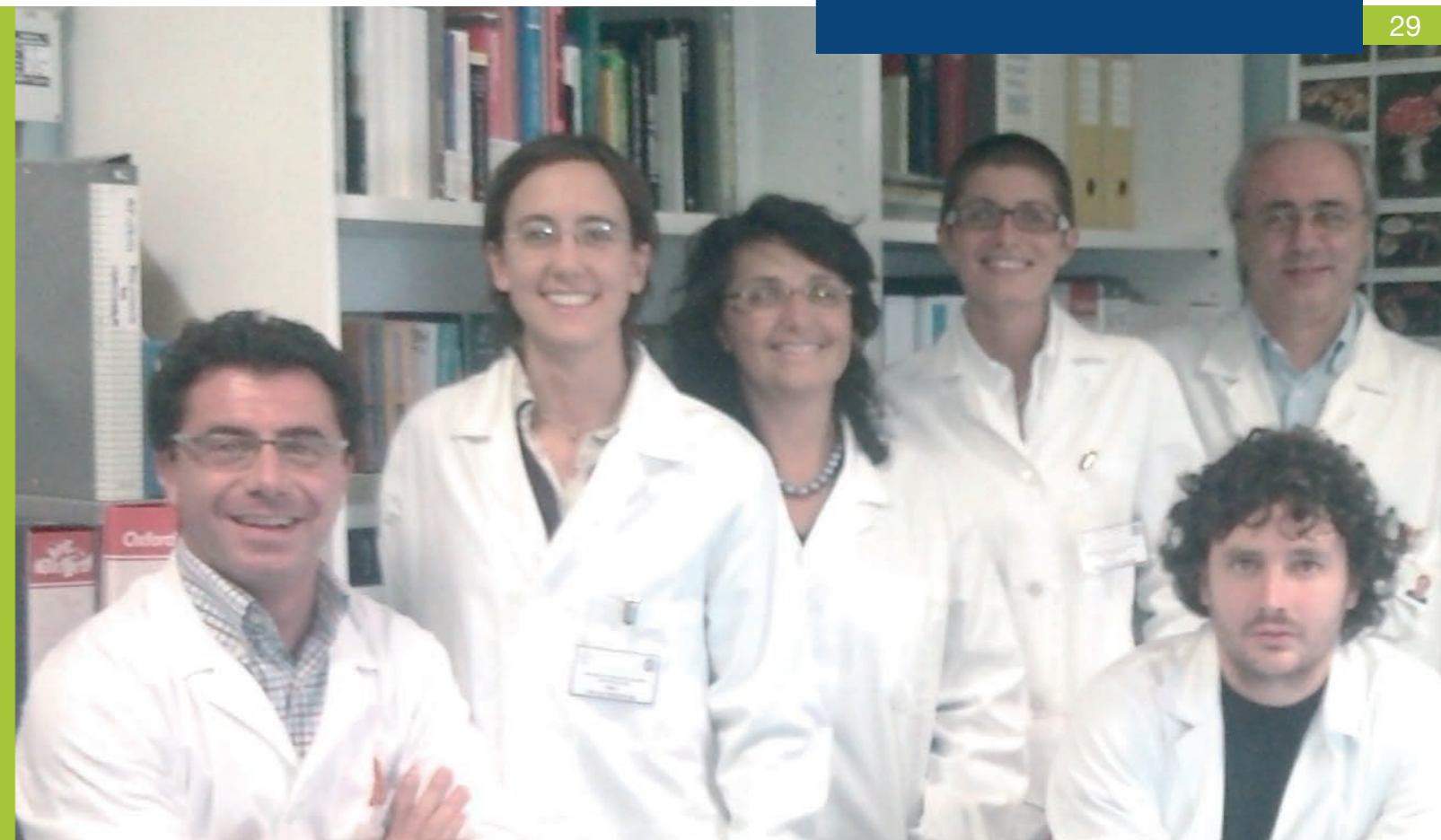
Tra gli obiettivi scientifici del progetto segnaliamo lo sviluppo di nuovi e più rapidi metodi per il rilevamento dei geni della tossina nelle spore, basati sulla PCR (Polymeral Chain Reaction) e la standardizzazione del protocollo terapeutico, che ad oggi prevede una cura incentrata sulla nutrizione del paziente e sul controllo delle funzioni respiratorie. Un progresso significativo si è avuto nel 2003 quando è stato approvato l'uso di BIG IV (Botulism Immune Globulin-Intravenous Human) dalla Food and Drug Administration contenente immunoglobuline umane purificate e ottenute da un pool di plasma di adulti immunizzati con l'antossina pentavalente, dai quali vengono poi selezionate le antitossine contro la tossina A e B. Il farmaco prodotto nell'ambito dell'Infant Botulism Treatment and Prevention Program (IBTPP) viene distribuito a cura del California Department of Public Health. ■

## UNA MALATTIA DI RECENTE DEFINIZIONE

RICONOSCIUTA PER LA PRIMA VOLTA IN CALIFORNIA NEL 1976 E IN ITALIA NEL 1984, IL BOTULISMO INFANTILE È UNA MALATTIA RARA CHE COLPISCE I LATTANTI AL DI SOTTO DI UN ANNO DI ETÀ. L'ITALIA È AL TERZO POSTO NEL MONDO PER NUMERO DI CASI, 28 DAL 1984 AD OGGI, DOPO USA E ARGENTINA. QUESTO DATO DERIVA DAL FATTO CHE L'ITALIA HA DA TEMPO SVILUPPATO DEI FILONI DI RICERCA SULLA MALATTIA, ANCORA SOTTO-DIAGNOSTICATA NEL RESTO DEL MONDO, PER LA MANCANZA DI SOSPETTO CLINICO DEI MEDICI E IN GENERALE PER LA SCARSA CONOSCENZA DELLA MALATTIA DA PARTE DELLE PERSONE. IN ITALIA, IL BOTULISMO È SOGGETTO A NOTIFICA OBBLIGATORIA DAL 1975 E A REPORT IMMEDIATO DAL 1990. IL SISTEMA NAZIONALE DI SORVEGLIANZA SUL BOTULISMO REGISTRA E NOTIFICA OGNI CASO DI BOTULISMO. ANCHE I CASI SOSPETTI DEVONO ESSERE TRASMESSI DAI MEDICI ALL'AUTORITÀ LOCALE SANITARIA E AL CENTRO NAZIONALE DI RIFERIMENTO PER IL BOTULISMO, PRESSO L'ISS, ASSIEME AI CAMPIONI BIOLOGICI E DI ALIMENTI PER UNA CONFERMA IN LABORATORIO. QUINDI LA NOTIFICA PASSA ALLE AUTORITÀ REGIONALI E AL MINISTERO DELLA SALUTE IN UNA CATENA INFORMATIVA CAPILLARE.

## IL BOTULISMO INFANTILE: COS'È

- ✓ I BATTERI (CLOSTRIDI NEUROTOSSIGENI, CLOSTRIDIUM BOTULINUM E PIÙ RARAMENTE CLOSTRIDIUM BUTYRICUM O CLOSTRIDIUM BARATII) CHE VENGONO INGERITI SOTTO FORMA DI SPORA, SOPRAVVIVONO ALL'ACIDITÀ GASTRICA E RAGGIUNGONO L'INTESTINO. NEI LATTANTI DI ETÀ INFERIORE A 1 ANNO, IN CONSEGUENZA DELL'IMMATURITÀ DELLA FLORA INTESTINALE DELL'OSPITE E DELLA RIDOTTA COMPETIZIONE BATTERICA, LE SPORE POSSONO GERMINARE, MOLTIPLICARSI, COLONIZZARE TEMPORANEAMENTE IL LUME INTESTINALE A LIVELLO DEL COLON E PRODURRE IN SITU LA NEUROTOSSINA. LA TOSSINA VIENE QUINDI ASSORBITA DALLA MUCOSA E, ATTRAVERSO IL CIRCOLO SANGUIGNO, RAGGIUNGE LE TERMINAZIONI NERVOSE PERIFERICHE DOVE TAGLIA PER VIA ENZIMATICA SPECIFICHE PROTEINE TARGET IMPLICATE NEL PROCESSO DI NEURO ESOCITOSI DELL'ACETILCOLINA. VIENE QUINDI BLOCCATA LA TRASMISSIONE NERVOSA IL CHE SI MANIFESTA CON UNA PARALISI FLACCIDA SIMMETRICA DISCENDENTE, CARATTERISTICA DI TUTTE LE FORME DI BOTULISMO
- ✓ IN ASSENZA DI COMPLICAZIONI, E CON UNA DIAGNOSI TEMPESTIVA, I PAZIENTI POSSONO GUARIRE COMPLETAMENTE DALLA MALATTIA
- ✓ LA DIAGNOSI CLINICA DIPENDE DA UN ACCURATO ESAME DEI SINTOMI NEUROLOGICI. LA PRESENZA DI PARALISI MULTIPLA, CHE COINVOLGE I NERVI CRANICI, È SEGNO TIPICO DELLA SINTOMATOLOGIA DEL BOTULISMO INFANTILE, ACCANTO AD ALTRI SINTOMI QUALI PIANTO FLEBILE, SUZIONE DEBOLE, XEROSTOMIA, RIFLESSO FARINGEO O DELLA DEGLUTIZIONE ABOLITO, IPOTONIA ASSIALE E DIFFICOLTÀ A CONTROLLARE IL CAPO
- ✓ LA CONFERMA DI LABORATORIO SI BASA SULLA RILEVAZIONE DELLA TOSSINA NEL SIERO E/O NELLE FECI DEL PAZIENTE O LA PRESENZA DELLE SPORE DI CLOSTRIDIUM BOTULINUM, O ALTRI CLOSTRIDI NEUROTOSSIGENI, NELLE FECI
- ✓ L'UNICO TRATTAMENTO SPECIFICO È IL BIG IV (BOTULISM IMMUNE GLOBULIN INTRAVENOUS), COMMERCIALIZZATO COME BABYBIG. ANCHE SE NON ANCORA AUTORIZZATO IN ITALIA, IL FARMACO PRODOTTO NELL'AMBITO DELL'INFANT BOTULISM TREATMENT AND PREVENTION PROGRAM (IBTPP) VIENE DISTRIBUITO A CURA DEL CALIFORNIA DEPARTMENT OF PUBLIC HEALTH (WWW.INFANTBOTULISM.ORG)



Da sinistra: Davide Lonati, Stefania Bigi, Valeria Petrolini, Sarah Vecchio, Carlo Locatelli e Andrea Giampreti