Botulism

Ruby Hoang, DO

Medical Toxicology
Department of Emergency Medicine
Oregon Poison Center
Oregon Health & Science University

BORDEAUX, FRANCE

- Giải vô địch Bóng bầu dục thế giới vào tháng 9 năm 2023
- 42.060 người từ khắp nơi trên thế giới đã tham dự sự kiện này
- 15 người phải nhập viện
- 1 người đã không thể quay về nhà

BORDEAUX UNIVERSITY HOSPITAL, n=8

- Bệnh nhân đầu tiên
  - Liệt vận nhãn, giãn đồng tử, sụp mi, buồn nôn, nôn và giảm khả năng nuốt
  - Được đặt nội khí quản
- Bệnh nhân thứ hai
  - Liệt vận nhãn, giãn đồng tử, sụp mi, giảm khả năng nuốt
  - Được đặt nội khí quản
- Bệnh nhân thứ ba
  - Liệt vận nhãn, giãn đồng tử, sụp mi, khó nuốt, khó phát âm và nói khó
  - Được đặt nội khí quản
- Các bệnh nhân còn lại đều có các biểu hiện thần kinh thị giác, tiêu hóa và tai mũi họng

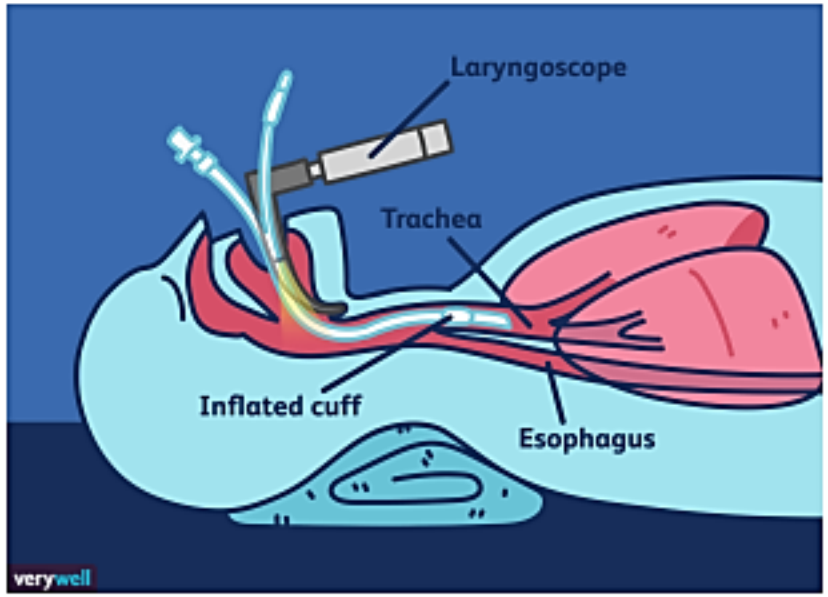
TẤT CẢ NHỮNG BỆNH NHÂN NÀY CÓ ĐIỂM CHUNG LÀ GÌ?

- Bằng chứng lâm sàng của ngộ độc botulinum

+

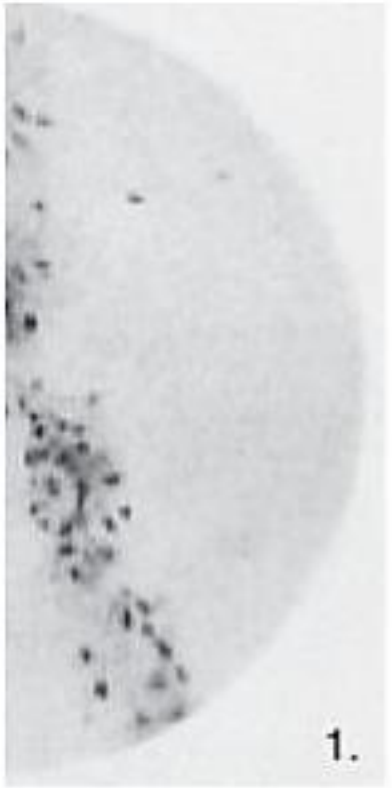
- Sự xác định ngộ độc botulinum tuýp B

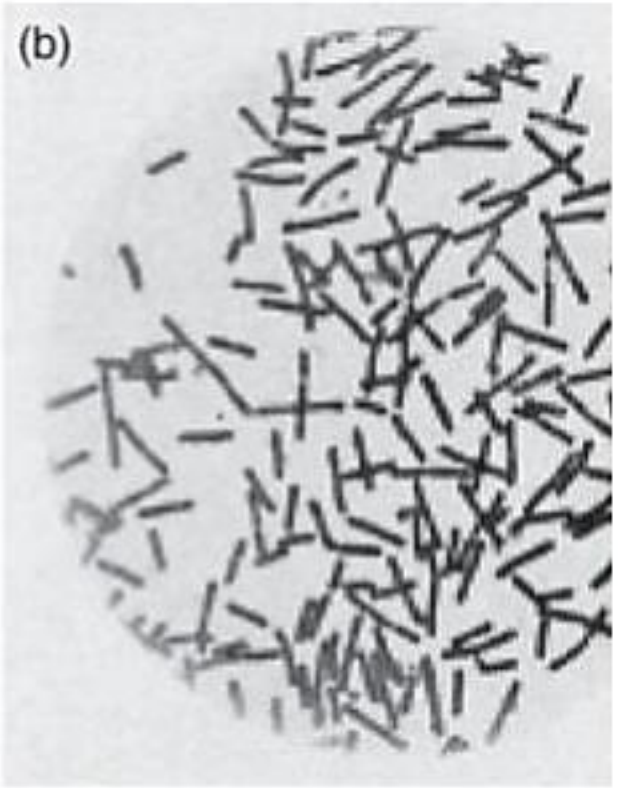
QUÁ TRÌNH NẰM VIỆN



- Nam, n = 2
- Nữ, n = 6
- Tuổi < 50 ở 7/8 bệnh nhân
- Thời gian từ khi ăn tới khi khởi phát triệu chứng = 13 giờ
- Thời gian từ khi ăn tới khi đặt nội khí quản = 25 giờ
- Đặt nội khí quản, n = 6
- Tất cả đều được điều trị bằng thuốc giải độc botulinum

LỊCH SỬ





- Xúc xích Đức 1735
- Botulus trong tiếng Latin có nghĩa là xúc xích
- Emile van Ermengem tìm thấy sinh vật gây bệnh năm 1897
  - Đặt tên là Bacillus botulinum, sau đó đổi tên thành Clostridium botulinum

DỊCH TỄ HỌC

- Vào những năm đầu 1900, tỷ lệ tử vong ~70%
- Đến những năm 1940 và 1950 tỷ lệ tử vong giảm xuống <5%
  - Cải thiện dịch vụ chăm sóc
  - Thông khí nhân tạo
- Phổ biến – vi khuẩn được tìm thấy trong đất

CÁC LOẠI NGỘ ĐỘC BOTULINUM

Thực phẩm

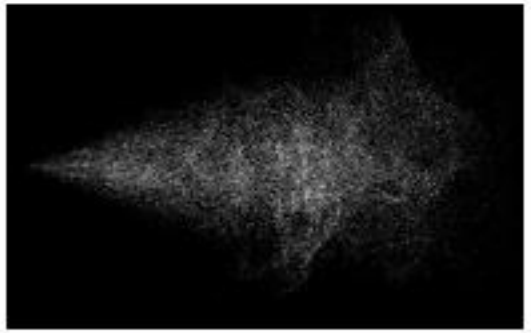
Ăn phải chất độc trong thực phẩm
14% tổng số trường hợp

Trẻ nhỏ

Nuốt phải bào tử vi khuẩn
73% tổng số trường hợp

Vết thương

Nhiễm vào vết thương
và sản sinh độc tố
12% tổng số trường hợp



Hít phải

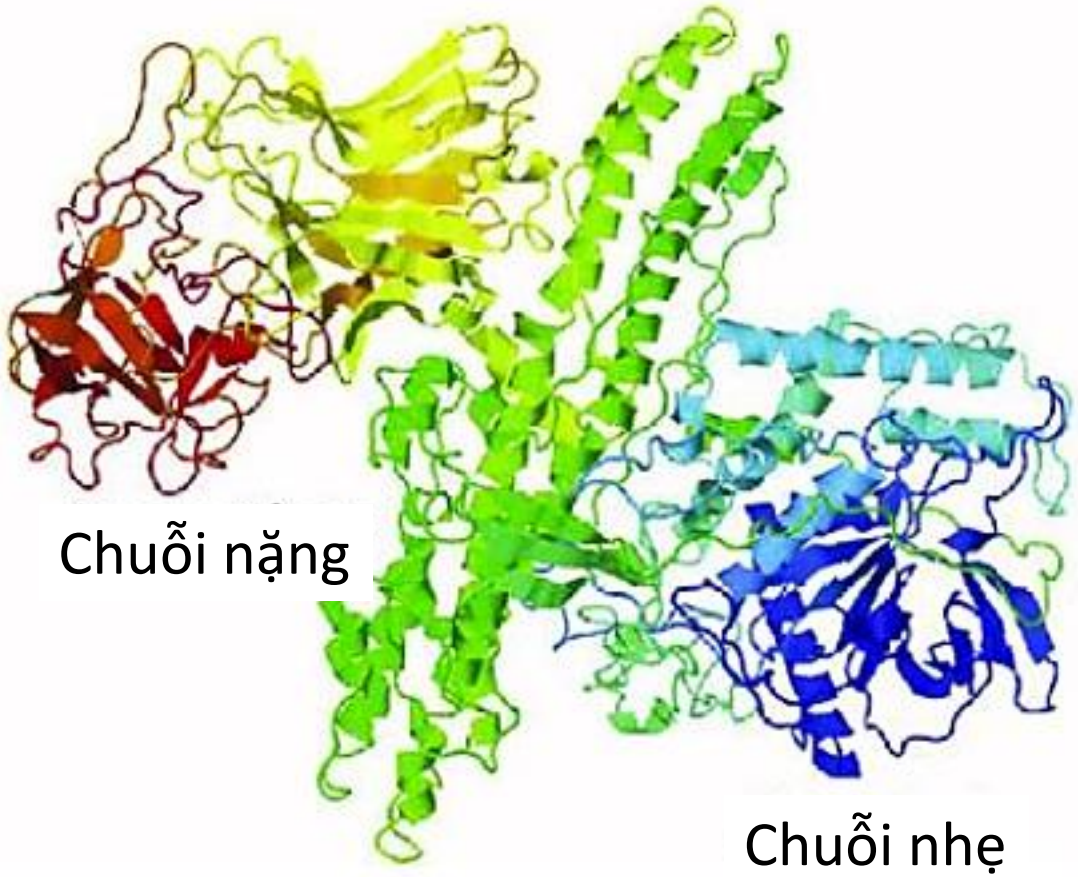
Độc tố thần kinh botulinum
dạng khí dung
Nguy cơ trên lý thuyết của
vũ khí sinh học
0,9 microgam = gây chết
nam giới trưởng thành

CLOSTRIDIUM BOTULINUM

- Vi khuẩn gram dương, kỵ khí, tạo bào tử
- Sản xuất tất cả các tuýp huyết thanh độc tố thần kinh botulinum A --> G
- Hầu hết các trường hợp thuộc loại A, B, E hoặc F
- Loại A = triệu chứng nặng hơn
- Loại B = bệnh nhẹ hơn
- Loại E = thủy sản
  - Tiến triển nhanh nhưng hồi phục sớm hơn

CẤU TRÚC ĐỘC TỐ

(A)

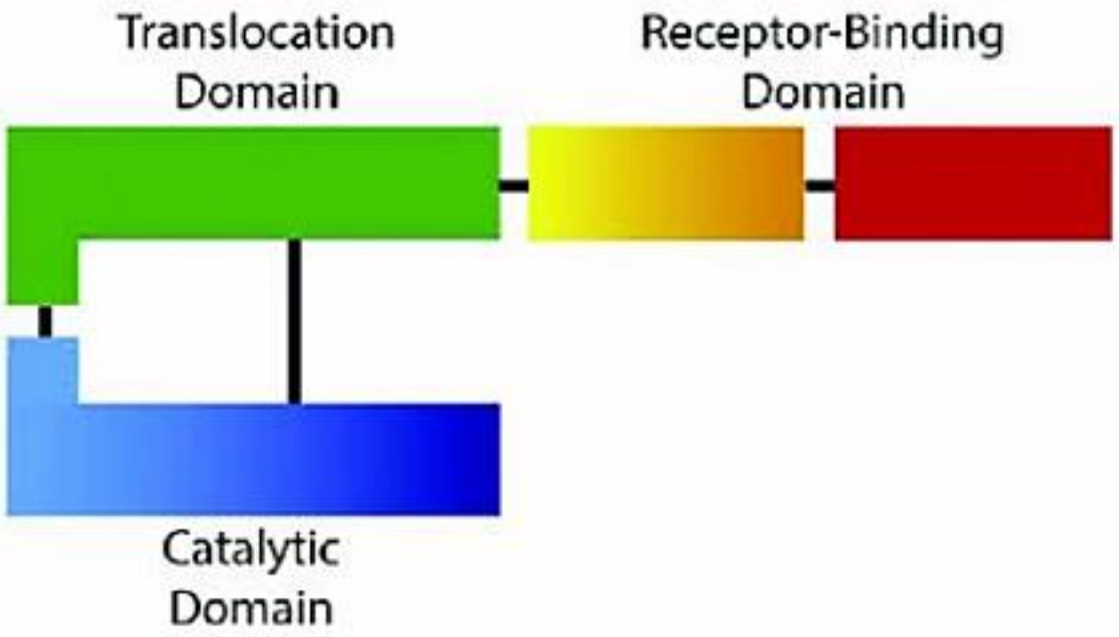


Chuỗi nặng

Chuỗi nhẹ

(B)

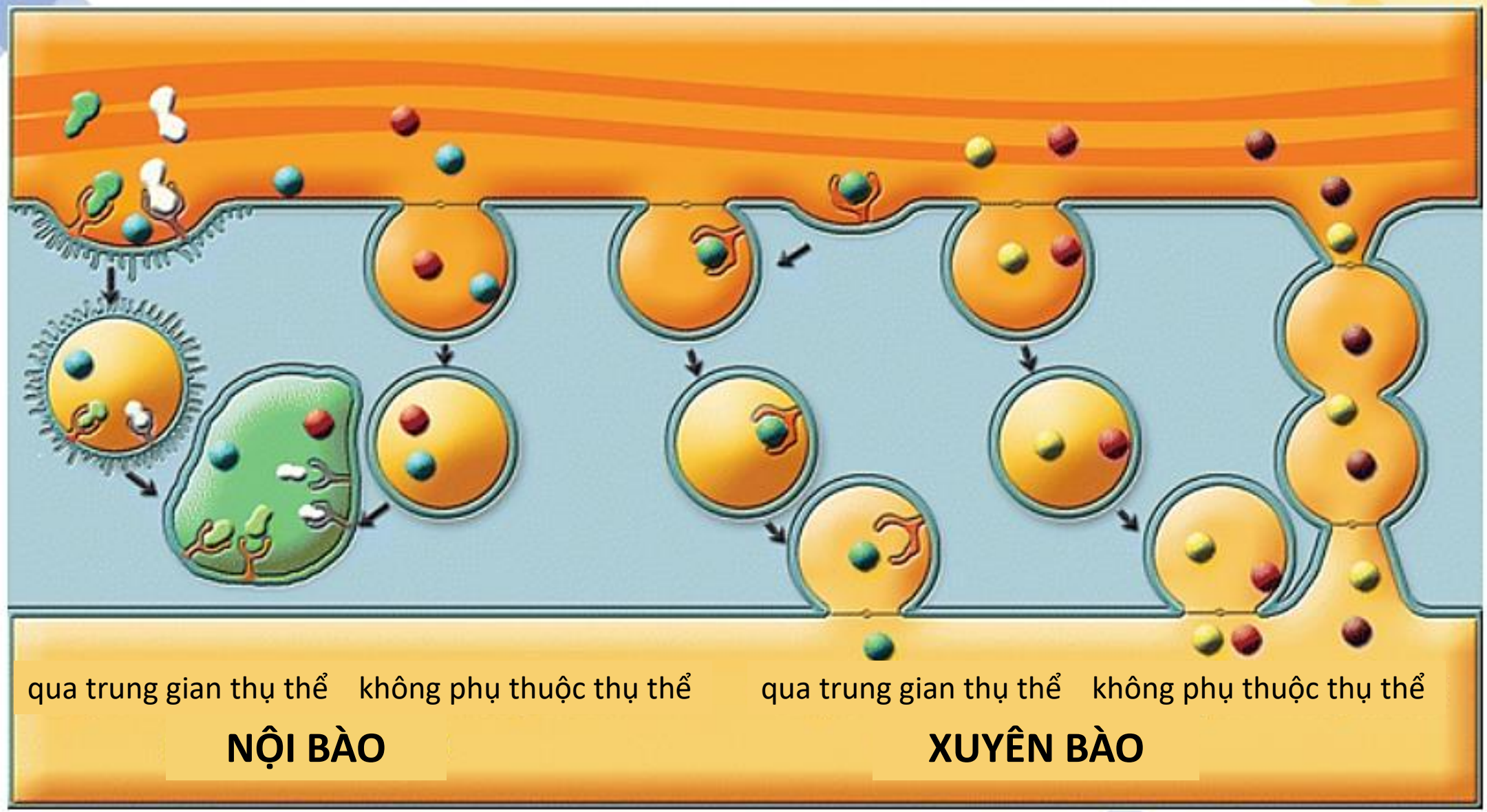
Chuỗi nặng

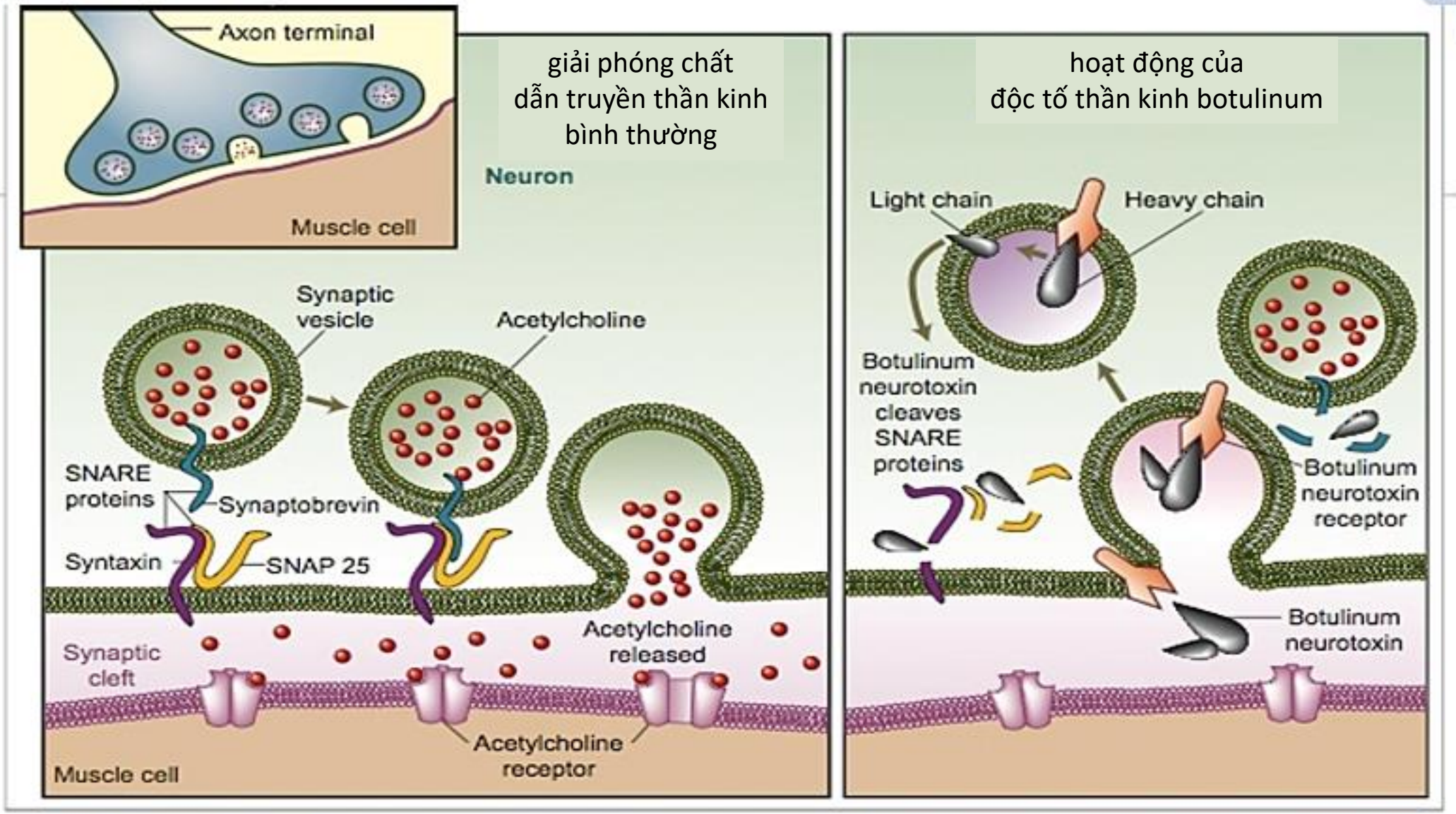


Chuỗi nhẹ

BÀO TỬ BOTULINUM

- Sự nảy mầm bào tử xảy ra khi
  - Điều kiện kỵ khí
  - pH > 4,5
  - Độ mặn < 3,5%
  - Nồng độ nitrit thấp
- Xảy ra khi nhiệt độ > 27^{o}C
- Tuy nhiên, tuýp E có thể tạo bào tử ở 5^{o}C
- Chịu được nhiệt độ sôi 100°C trong nhiều giờ
- Bị phá hủy ở 120°C trong 30 phút


qua trung gian thụ thể
không phụ thuộc thụ thể
qua trung gian thụ thể
không phụ thuộc thụ thể
NỘI BÀO
XUYÊN BÀO


Axon terminal
Muscle cell
giải phóng chất
dẫn truyền thần kinh
bình thường
Neuron
Synaptic
vesicle
Acetylcholine
SNARE
proteins
Synaptobrevin
Syntaxin
SNAP 25
Synaptic
cleft
Acetylcholine
released
Acetylcholine
receptor
Muscle cell
hoạt động của
độc tố thần kinh botulinum
Light chain
Heavy chain
Botulinum
neurotoxin
cleaves
SNARE
proteins
Botulinum
neurotoxin
receptor
Botulinum
neurotoxin

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Rối loạn tiêu hóa

- Buồn nôn/nôn
- Táo bón
- Đầy bụng, đau bụng
- Khô miệng

Rối loạn vận nhãn

- Nhìn đôi
- Nhìn mờ
- Giãn đồng tử
- Sụp mi

Liệt

- Nuốt khó
- Nói khó
- Phát âm khó
- Liệt cơ hoành
- Liệt chi

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

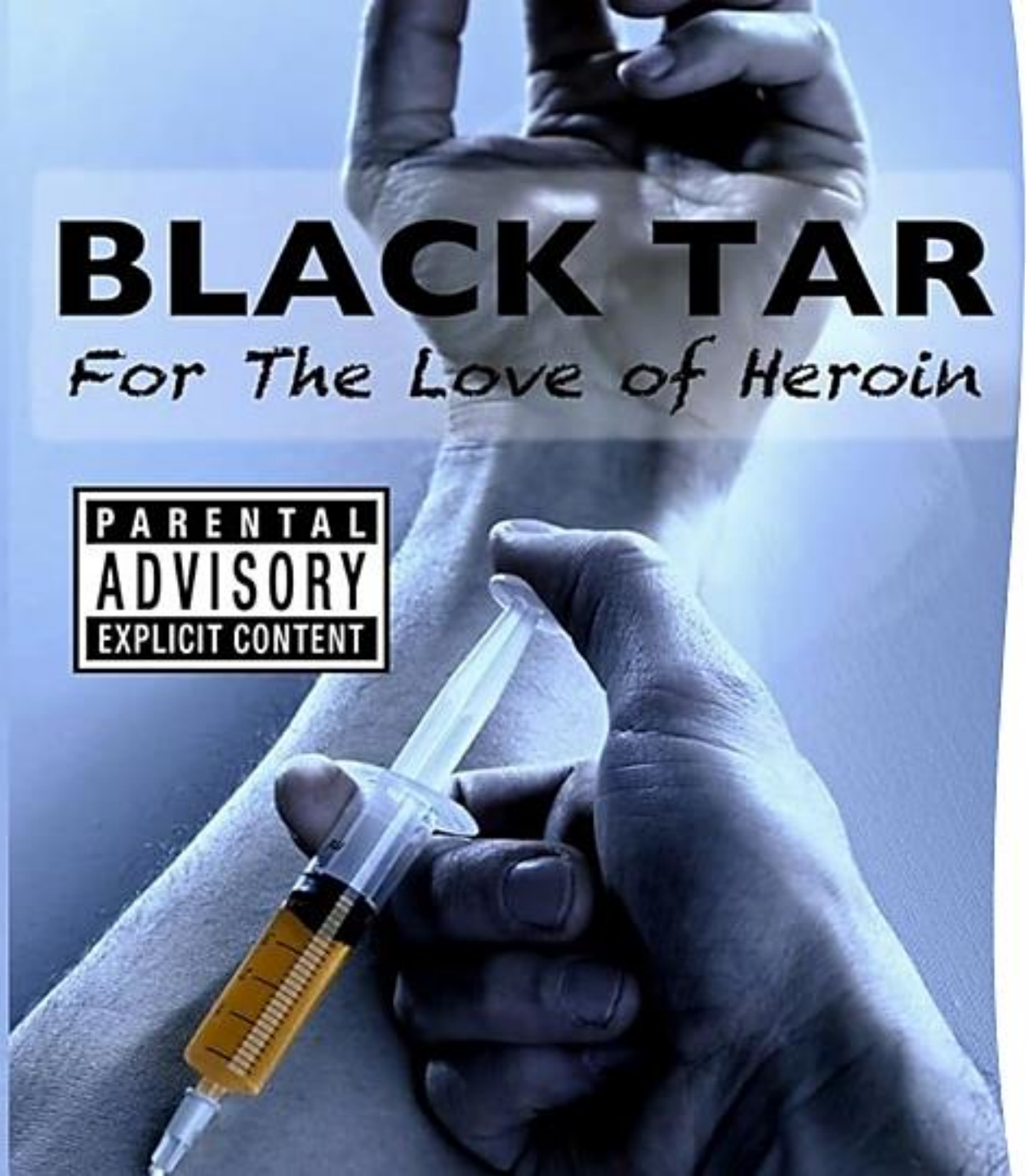
- Yếu cơ có thể kéo dài hàng tuần đến hàng tháng
- Tử vong cấp tính do suy hô hấp
- Giai đoạn sau, tử vong do biến chứng nằm ICU kéo dài
  - Viêm phổi liên quan đến thở máy
  - Huyết khối tĩnh mạch sâu

NGỘ ĐỘC BOTULINUM Ở TRẺ NHỎ

- 95% số trường hợp ở Hoa Kỳ
- Trẻ em < 1 tuổi
- Dấu hiệu
  - Táo bón
  - Khó bú, khó ngậm vú hoặc nuốt
  - Khóc yếu
  - Giảm trương lực cơ (tứ chi và cổ)
  - Liệt vận nhãn, mất nếp nhăn mặt, rối loạn nuốt, giảm phản xạ nôn
  - Giãn đồng tử

NGỘ ĐỘC BOTULINUM Ở TRẺ NHỎ

- Khởi phát:
  - Từ từ hơn so với ngộ độc botulinum thực phẩm
  - Độc tố được hấp thu dần dần ngay khi được sản xuất
- Do nuốt phải bào tử C. Botulinum trong thức ăn hoặc hít phải từ bụi
- Giảm độ acid dạ dày tạo điều kiện cho bào tử nảy mầm và sản sinh độc tố
- Sữa công thức bảo vệ trẻ nhỏ với các quần thể Coliforme, Enterococcus và Bacteroides spp



NGỘ ĐỘC BOTULINUM TỪ VẾT THƯƠNG

- Các yếu tố nguy cơ
  - Vết rách sâu tới cơ
  - Chấn thương đụng dập nát
  - Gãy xương phức tạp và độ hở kém
  - Vết thương bẩn và không được cắt lọc kịp thời
  - Một số vết thương bên ngoài có vẻ sạch sẽ và không có biểu hiện nhiễm trùng
  - Heroin hắc ín
    - tiêm dưới da “da nổi sẩn”
    - nguy cơ cho phát triển kỵ khí và nảy mầm bào tử
- Khởi phát
  - 4 - 18 ngày sau --> liệt các dây thần kinh sọ

NGỘ ĐỘC BOTULINUM Ở NGƯỜI LỚN

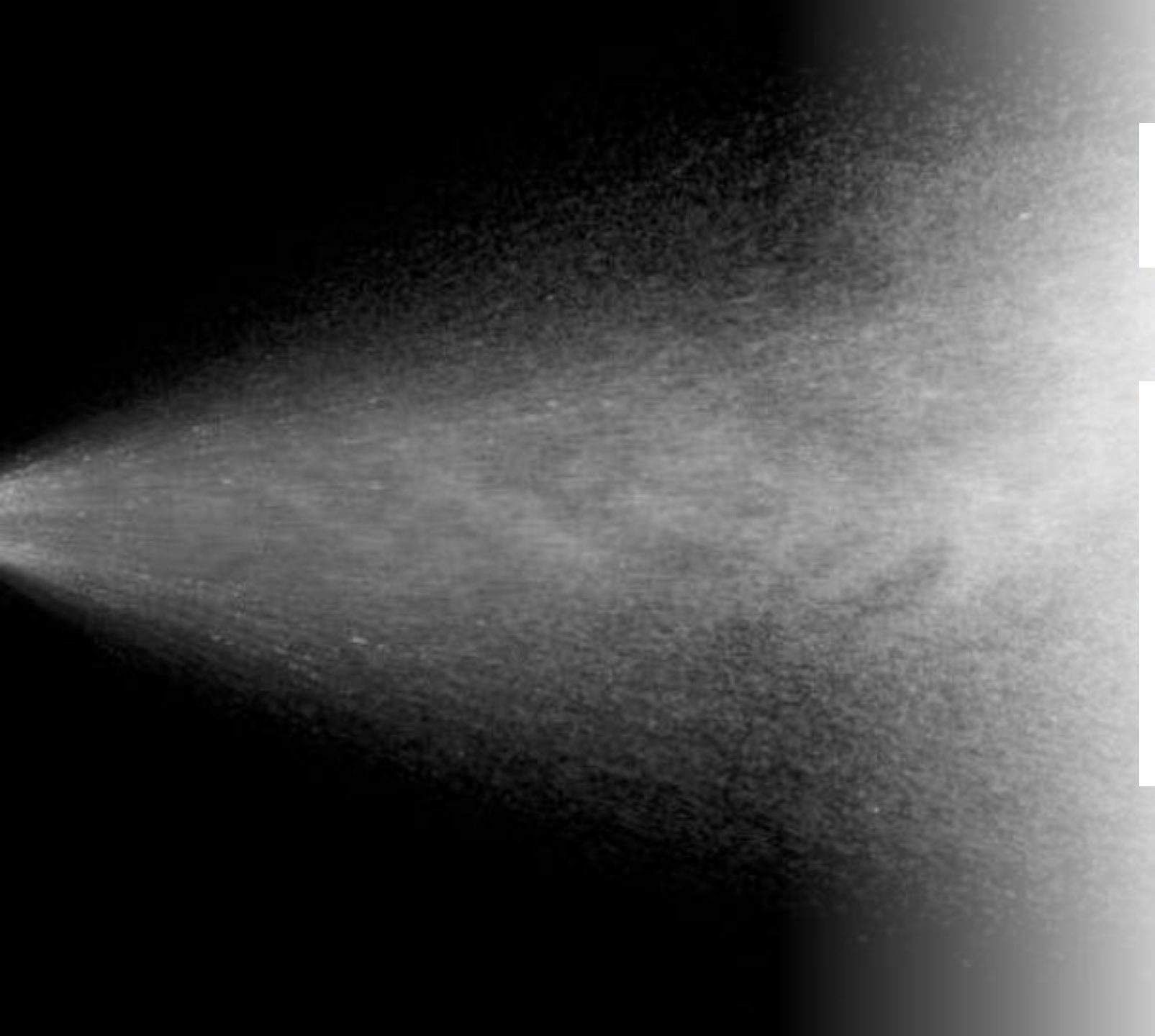
- Hiếm gặp ở người lớn
- Các yếu tố nguy cơ
  - Bất thường về giải phẫu hoặc chức năng dạ dày ruột
  - Chứng thiếu acid dạ dày, phẫu thuật đường ruột và sử dụng kháng sinh gần đây
  - Sự giảm sút sản xuất acid dạ dày và mật, hệ vi sinh, nhu động ruột

NGỘ ĐỘC BOTULINUM LIÊN QUAN ĐẾN Y TẾ

- Sử dụng trong điều trị
- FDA chấp thuận để điều trị chứng rối loạn trương lực cơ cổ, co cứng chi trên, co thắt mí mắt, migraine mãn tính, làm đẹp

ĐỘC TỐ THẦN KINH BOTULINUM TIÊM TRONG DẠ DÀY

- Tháng 3 năm 2023 mục đích giảm cân
- n = 34 (Đức = 30, Thụy Sỹ = 2, Áo = 1 và Pháp = 1)
- 32 trường hợp được tiêm BoNT dạ dày từ một bệnh viện ở Istanbul, Thổ Nhĩ Kỳ
  - Tất cả từ cùng một bác sĩ
- Được tiêm 1 lần (1.000 – 2.500 đơn vị)
- Thời gian phát triển các triệu chứng = 0-12 ngày (trung vị = 3 ngày)
- 76% bệnh nhân nhập viện = 2-22 ngày (trung vị = 7 ngày)
- Triệu chứng nhẹ: yếu cơ toàn thân, nói khó, nuốt khó, khô miệng, táo bón
- Thông tin từ 24 trường hợp – 3 trường hợp được dùng thuốc giải độc



BOTULINUM QUA ĐƯỜNG HÍT THỞ

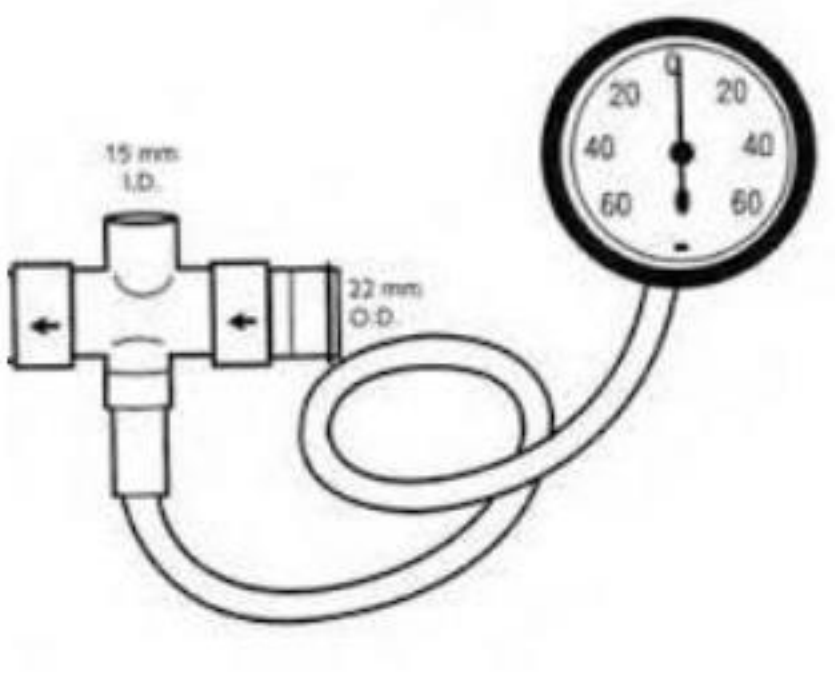
- Ước tính mạnh hơn 100 lần so với BoNT ăn phải
- ~ 1 gam độc tố có thể giết chết 1 triệu người

XÉT NGHIỆM

- Chất độc thần kinh botulinum trong huyết thanh, phân hoặc mẫu thực phẩm liên quan
- C. Botulinum phân lập từ phân
- Ở trẻ nhỏ
  - Mẫu phân và huyết thanh
- Thử nghiệm gây chết chuột
  - Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán
  - Mẫu (huyết thanh, phân hoặc thức ăn) được tiêm trong phúc mạc và quan sát các dấu hiệu của ngộ độc botulinum
  - Nhóm chứng được tiêm mẫu chứa chất độc và thuốc giải độc
- Phương pháp miễn dịch
  - Xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết với enzyme, xét nghiệm endpeptidase và phân tích hoạt động khớp thần kinh

KIỂM SOÁT ĐƯỜNG THỞ

- Suy hô hấp là nguyên nhân thường gặp dẫn tới tử vong
- Chỉ định đặt nội khí quản
  - Mất phản xạ nôn
  - Áp lực âm khi hít vào gắng sức (NIF)
    - < -30 cmH2O
  - Dung tích sống
    - 20 mL/kg



CHĂM SÓC VẾT THƯƠNG

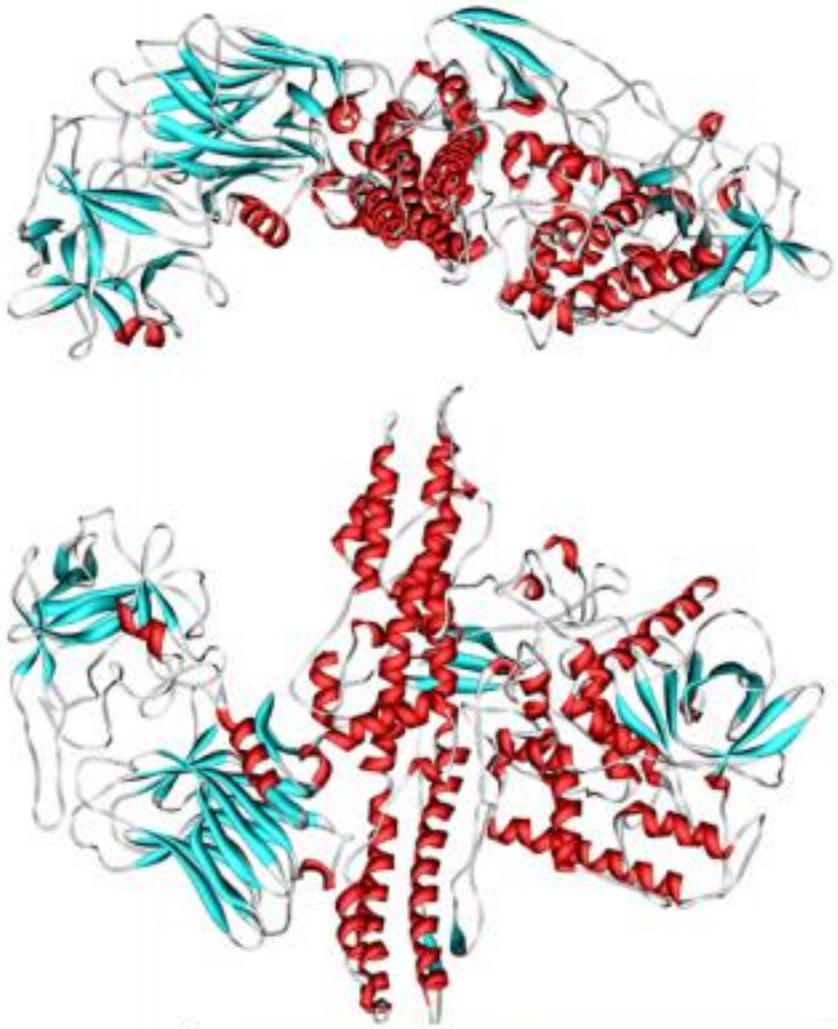
- Cắt lọc vết thương
- Liệu pháp kháng sinh đơn thuần là không đủ (tìm nguồn nhiễm trùng)
- Penicillin G
  - Không ngăn được sự nảy mầm của bào tử trong ruột
  - Do đó không có vai trò ở trẻ sơ sinh và người lớn nhiễm botulinum
- Khuyến cáo không dùng các kháng sinh gây cản trở dẫn truyền thần kinh cơ
  - Aminoglycoside, fluoroquinolone và clindamycin

THUỐC GIẢI ĐỘC BOTULINUM

- Ở Hoa Kỳ, thuốc giải độc tố botulinum (BAT) cho người lớn và trẻ em >1 tuổi thông qua CDC
- Năm 2013 FDA đã phê duyệt heptavalent BAT
- Kháng thể từ ngựa đối với tuýp A - G
- Nghiên cứu quan sát nhãn mở của CDC, n=109 nghi ngờ hoặc xác nhận bệnh ngộ độc
  - Điều trị trong vòng 2 ngày kể từ khi có triệu chứng khởi đầu
  - Rút ngắn thời gian nằm viện 13,7 ngày
  - Rút ngắn thời gian nằm ICU 6,6 ngày
  - Rút ngắn thời gian thở máy 11,8 ngày

THUỐC GIẢI ĐỘC

- Chỉ trung hòa được độc tố chưa liên kết
- Có thể ngăn ngừa liệt nhưng không có tác dụng trên cơ đã liệt
- Nên dùng khi nghi ngờ chẩn đoán
- Một lọ
  - Liều lặp lại không được mô tả trong y văn
  - Không nên dùng liều thứ hai trừ khi liệt tiếp tục tiến triển
  - Xem xét các chẩn đoán khác
  - T ½ = 7,5 - 34 giờ
- Điều trị không nên bị trì hoãn bởi xét nghiệm khẳng định



PHẢN ỨNG DỊ ỨNG/TÁC DỤNG PHỤ

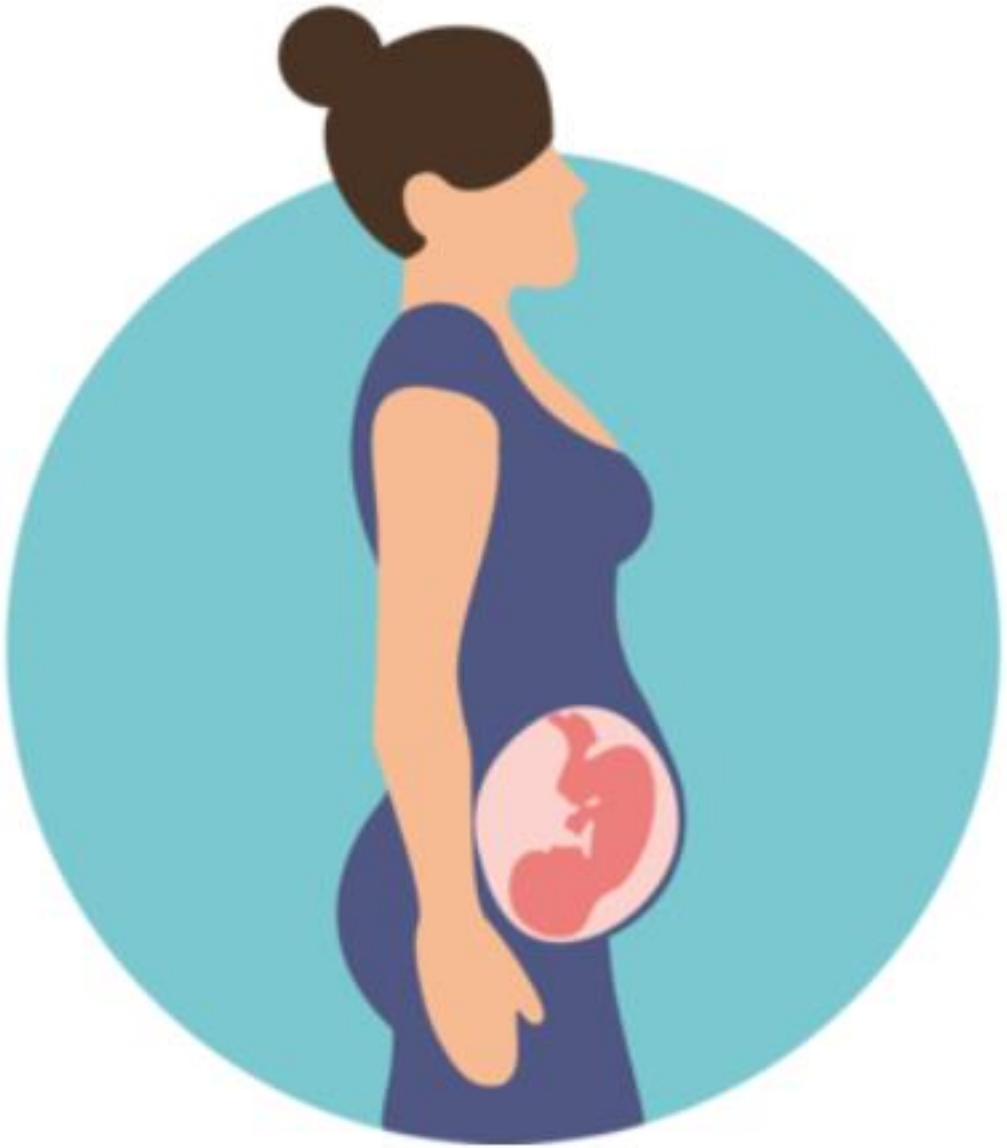
- Kháng thể tinh khiết, có nguồn gốc từ ngựa
- Khả năng tạo ra phản ứng miễn dịch
- Tỷ lệ phản vệ <2%
- Trong một phân tích
  - Một đứa trẻ có huyết động không ổn định, vô tâm thu và đã hồi phục
  - Phát ban da được ghi nhận, n=6
- Test da trước khi sử dụng BAT không được khuyến cáo
- Epinephrine và thuốc kháng histamine cần có sẵn

ĐIỀU TRỊ NGỘ ĐỘC BOTULINUM Ở TRẺ NHỎ

- Globulin miễn dịch trung hòa độc tố (BabyBIG)
- Tháng 10/2003, thuốc giải độc có nguồn gốc từ kháng thể người
- Điều trị ngộ độc botulinum ở trẻ nhỏ tuýp A và B
- Thử nghiệm ngẫu nhiên, n = 122
- Giảm thời gian nằm viện, thời gian nằm ICU và thở máy
- Không có tác dụng phụ nghiêm trọng
- Năm 2007 biểu đồ đánh giá hồi cứu
- Kết quả tương tự

PHỤ NỮ CÓ THAI

- Phân loại của FDA: C
- Trọng lượng phân tử lớn của độc tố thần kinh (150 kDa)
  - Khó có khả năng khuếch tán thụ động qua nhau thai
- Tổng quan hệ thống, n = 17
  - Không có biến chứng cho bệnh nhân và thai nhi
- Báo cáo ca bệnh có hai lần sảy thai



NHỮNG PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ KHÁC

- Than hoạt tính
  - Nghiên cứu trên chuột
    - Tiêm trong màng bụng ngăn ngừa biểu hiện ngộ độc và tử vong
  - Các biến chứng trên lý thuyết
    - Viêm phổi hít do giảm phản xạ nôn hoặc nuốt
- Polyethylene glycol
  - Giảm thời gian vận chuyển qua đường tiêu hóa (nhuận tràng)
  - Không có bằng chứng lợi ích
- Kháng cholinergic (guanidine & 3,4 diaminopuridine)
- Lọc huyết tương
  - Không có lợi ích rõ ràng

KHÁNG SINH

- Đây là một vi khuẩn phải không???
- Không có lợi ích được chứng minh
- Mối lo ngại về mặt lý thuyết
  - Giải phóng độc tố từ sự ly giải vi sinh vật

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Horowitz BZ. Botulinum toxin. *Crit Care Clin*. 2005;21(4):825-viii. doi:10.1016/j.ccc.2005.06.008
- Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, Jewell NP, Hatheway CL. Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism. *N Engl J Med*. 2006;354(5):462-471. doi:10.1056/NEJMoa051926
- Kongsaengdao S, Samintarapanya K, Rusmeechan S, et al. An outbreak of botulism in Thailand: clinical manifestations and management of severe respiratory failure. *Clin Infect Dis*. 2006;43(10):1247-1256.
- Zhang JC, Sun L, Nie QH. Botulism, where are we now?. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48(9):867-879. doi:10.3109/15563650.2010.535003 doi:10.1086/508176
- Rao AK, Sobel J, Chatham-Stephens K, Luquez C. Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Botulism, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(2):1-30. Published 2021 May 7. doi:10.15585/mmwr.rr7002a1
- Hatami F, Shokouhi S, Mardani M, Shabani M, Gachkar L, Alavi Darazam I. Early recovery of botulism: one decade of experience. *Clin Toxicol (Phila)*. 2021;59(7):628-632. doi:10.1080/15563650.2020.1844225
- Howland, M. A., Lewin, N. A., Goldfrank, L. R., Hoffman, R. S., Smith, S. W., & Flomenbaum, N. (2019). botulism. In *Goldfrank's toxicologic emergencies*. essay, McGraw-Hill Education.
- Dorner MB, Wilking H, Skiba M, et al. A large travel-associated outbreak of iatrogenic botulism in four European countries following intragastric botulinum neurotoxin injections for weight reduction, Türkiye, February to March 2023. *Euro Surveill*. 2023;28(23):2300203. doi:10.2807/1560-7917.ES.2023.28.23.2300203

- Dorner MB, Wilking H, Skiba M, et al. A large travel-associated outbreak of iatrogenic botulism in four European countries following intragastric botulinum neurotoxin injections for weight reduction, Türkiye, February to March 2023. *Euro Surveill*. 2023;28(23):2300203. doi:10.2807/1560-7917.ES.2023.28.23.2300203