

# BOTULISMUL ÎN ACTUALITATE

## *Botulism – an actual problem*

**Prof. Dr. M. Neaguț, Conf. Dr. AL. Rafila**

*Catedra de Bacteriologie, Parazitologie și Epidemiologie, Facultatea de Medicină,  
U.M.F. Carol Davila, București*

### REZUMAT

Botulismul este definit ca o toxiinfecție alimentară severă cauzată de o neurotoxină produsă de *Clostridium botulinum* și afectează omul și numeroase specii de animale. Se manifestă prin paralizia flască progresivă a mușchilor scheletici ce duce la exitus prin insuficiență respiratorie acută. Recent în țara noastră au fost semnalate anual mai multe cazuri.

**Cuvinte cheie:** copil, gastroenterită, deshidratare, accident vascular.

### ABSTRACT

Botulism is defined as a severe food poisoning caused by a neurotoxin produced by *Clostridium botulinum* and it affects human and numerous animal species. It manifests as a progressive flaccid paralysis of the skeletal muscles which leads to death by acute respiratory failure. Recently in our country have been reported annually several cases.

**Key Words:** child, gastroenteritis, dehydration, vascular access

Deși rară, toxiinfecția botulinică suscită încă mult interes prin gravitatea ei și posibilitatea ca neurotoxina botulinică să fie utilizată în scopuri bio-agresive, îndeosebi bioteroriste. Evoluția frecvent severă ca și posibilitățile terapeutice specifice limitate – ser antibotulinic de tip – determină încă preocupări pentru promovarea și intensificarea măsurilor de prevenire ca alternativă esențială de limitare a accidentelor de toxiinfecție. Recent în țara noastră au fost semnalate anual mai multe cazuri.

### INTRODUCERE

Botulismul este definit ca o toxiinfecție alimentară severă cauzată de o neurotoxină produsă de *Clostridium botulinum*, manifestată prin paralizia flască progresivă a mușchilor striati (scheletici) ce duce la exitus prin insuficiență respiratorie acută.

Afectează omul și numeroase specii de animale. Boala a fost semnalată în Europa în secolul al XVII-lea fiind asociată consumului de cârnați, motiv pentru care a primit numele de botulism de la cuvântul latin „botulus“ (cârnat). Răspândirea ei a fost recunoscută la sfârșitul secolului XIX-lea în toată Europa și ulterior în toată emisfera nordică (5,10).

Exceptând o suită de focare de mai mare extindere din cea de-a doua jumătate a secolului XX, cu sute de cazuri în China, Polonia, Germania, SUA, Japonia, boala are în prezent o incidență sporadică, izbucnirile raportate întrunind un număr restrâns de cazuri. În țara noastră, în cursul ultimelor 18 luni au fost înregistrate 49 de cazuri, cu 3 decese, fapt ce ilustrează o tendință de creștere a morbidității față de anii precedenți (Tabelul 1).

Adresă de corespondență:

Prof. Dr. M. Neaguț, Facultatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, Bd. Eroilor Sanitari Nr. 8, București

**Tabelul 1.** Cazuri de botulism înregistrate în România în cursul ultimelor 18 luni

Perioada	Număr de cazuri		Decese	Tipul de toxină
	Clinice	Confirmate de laborator		
Ianuarie – Decembrie 2008	32	27	2	14 B 13 nespecif.
Ianuarie – Iunie 2009	17	17	1	11 B 6 nespecif.
Ianuarie 2008 – Iunie 2009	49	34	3	25 B 19 nespecif.

Data fiind toxicitatea extremă a toxinei botulinice (cea mai puternică otrăvă cunoscută): au existat preocupări de utilizare a ei și ca armă biologică.

Deși în patologie și clinică nu există diferențe, în literatura recentă se diferențiază două entități de botulism: botulismul natural și botulismul bio-agresiv (armat/terorist) (1,4,14).

Din cauza activității sale neuroparalitice, toxina botulinică și-a găsit relativ recent o utilizare „terapeutică”: în doze extrem de mici, riguros controlate se administrează local la nivelul mușchilor feței pentru suprimarea ridurilor.

## BOTULISMUL NATURAL

După mecanismul de producere au fost definite 4 forme clinice: (4,5,9,13,15)

1. Botulismul – toxiinfecție alimentară determinată de ingestia de toxină preformată în aliment – forma comună a adultului și cea mai frecventă.
2. Botulismul intestinal determinat de toxina ce se produce în intestin prin germinarea sporilor în condiții de anaerobioză. A fost semnalat la nou născuți sau pacienți tratați intensiv cu antibiotice active pe flora gram negativă.
3. Botulismul lezional – accidental/chirurgical – în care toxigena se dezvoltă în plagă și în condiții de strictă anaerobioză.
4. Botulismul respirator. Semnalat ocazional în 1962 (4).

## Etiologie

*Clostridium botulinum* – agentul etiologic – este un bacil gram pozitiv ubicitar (prezent în sol, ape, alimente, tractul intestinal etc.), sporulat, neîncapsulat, mobil, strict anaerob, ce cultivă prompt – 24 h – pe medii nutritive simple ori selective. Determină turbiditate abundentă, uniformă în mediile lichide și colonii mari, plate, cu margini neregulate și suprafața rugoasă (tip R) pe mediile gelozate. În condiții restrictive, formele vegetative sporu-

lează, această formă de rezistență asigurând o supraviețuire îndelungată (ani) în medii nutritive sărace ori ostile prin componența lor (pH scăzut, concentrații înalte electrolitice, hiperzaharate etc.), ori temperaturi extreme (-20 – +120°C). Această supraviețuire permite sporilor ca ulterior, în condiții nutritive favorabile, să germineze și, în condiții de anaerobioză, să dezvolte culturi cu activități biologice, îndeosebi toxigenice active. Nu toate tulpinile de *Cl. botulinum* sunt toxigene. Au fost identificate 7 serotipuri de *Cl. botulinum* toxigen, notate de la A la G. Fiecare serotip produce o singură toxină cu specificitate distinctă, fără încrucișare între tipuri. În consecință, seroterapia în botulism este strict specifică de tip – de ex. serul antitoxic A nu neutralizează toxina de tip B sau E (5,7).

Tipurile A,B și E determină peste 95% dintre cazurile de botulism la om. Foarte rare cazuri au fost raportate cu tipurile F și G, iar tipurile C și D determină botulism numai la animale (1,3). Cazurile de botulism cu toxină tip A sunt clinic cele mai severe (4).

## Patogeneza

Toxina botulinică crudă este un complex în care neurotoxina este asociată cu mai multe proteine netoxice.

Aceste proteine au rol protector pentru neurotoxina față de pH-ul gastric și proteazele intestinale. Nu se cunoaște mecanismul trecerii neurotoxinei din intestin în sânge, însă ea a fost detectată după numai 2 ore în limfaticile abdominale, de unde ajunge în circulația generală (4,8,11,12).

Resorbția maximă are loc în jejunul proximal, însă experimental s-a dovedit că tot traiectul intestinului subțire permite resorbția, inclusiv mucoasa cecală (1).

Neurotoxina este o proteină cu greutate moleculară de 150 kDa constând dintr-un lanț greu (H) și unul ușor (L) legate printr-o punte disulfidică (3). Molecula astfel constituită este ordonată în trei fragmente ce intervin secvențial pentru a permite activitatea asupra terminațiilor neuromusculare presinaptice (4,17):

- Pătrunderea în citoplasmă este inițiată printr-o fixare a părții terminale HC a lanțului greu H. Această fixare se face prin intermediul unui receptor specific existent pe membrana extremității sinaptice a neuronului. Serul antitoxic blochează această etapă.
- Complexul neurotoxină – receptor neuronal este internalizat în citoplasmă printr-un proces de endocitoză. O schimbare a conformației lanțului H permite eliberarea lanțului L în citoplasmă.
- Lanțul L recunoaște și clivează o proteină citoplasmatică necesară fuziunii veziculelor, conținând neurotransmițătorul impulsului din membrana presinaptică neuro-musculară.
- Clivarea acestei proteine inhibă eliberarea de acetilcolină în fanta sinaptică, rezultând blocarea transsinaptic neuromusculară. Durata de viață intracitoplasmatică a lanțului L este de mai multe săptămâni, permițând fiecărei molecule de lanț L să cliveze succesiv mai multe molecule de substrat.

Axonul motor nu este afectat și pe parcurs răspunde blocajului prin burjeonarea axonală și stabilirea de joncțiuni neuromusculare noi. Ulterior, joncțiunea inițială se reface, și burjeonările se retrag. Întregul proces de recuperare durează între două și patru luni (4).

Capacitatea letală a neurotoxinei botulinice este impresionantă. S-a estimat că 1 mg toxină poate omorî echivalentul a 1200 tone de cobai sau 2.000.000 de șoareci; aproximativ 200 g de toxină

purificată ar fi suficientă pentru a omorî toate viețuitoarele sensibile de pe suprafața globului (5).

### Simptomatologie

Indiferent de poarta de intrare digestivă, traumatică, respiratorie, simptomatologia este aceeași (5,8,11,15) (Tabelul 2).

Boala debutează în cazurile cele mai severe la 2-4 ore după ingestia de toxină preformată în aliment, însă în mod obișnuit după 8-24 ore. S-au semnalat cazuri de debut tardiv după câteva zile. Factorii care condiționează debutul clinic sunt numeroși și țin de caracteristicile fiziologice individuale, de cantitatea de toxină ingerată, de felul și asocierile alimentare. Este de reținut că toxina botulinică nu are gust sau miros și, în consecință, alimentul contaminat nu suferă modificări organoleptice în absența altor asocieri microbiene.

Prezența și intensitatea simptomatologiei este variabilă. Instalarea lentă are prognostic mai favorabil. Decesul survine prin paralizie respiratorie.

În tabelul 3 este redată simptomtologia caracteristică a botulismului infantil. Afectarea motorie este mai evidentă în perioada de stare prin afectarea activității motorii.

### Diagnosticul clinic

Se bazează pe semnele de mai sus grupate în tabelul III. Simptomatologia de debut, determinată de afectarea nervilor cranieni, este esențială în stabilirea diagnosticului și aplicarea unei terapii imunospecifice precoce (8,11).

**Tabelul 2.** Simptomatologia botulismului

Simptomatologia		IMPORTANT
În perioada de debut (4-24 ore)	În perioada de stare (1-6 săptămâni)	
Afectarea nervilor cranieni: – tulburări de vedere: fotofobie, diplopie, ptoză palpebrală, dificultăți de acomodare, nistagmus; – tulburări de vorbire, dizartrie, disfonie; – tulburări de deglutiție: disfagie.	1. Accentuarea tulburărilor nervoase din perioada de debut – Paralizii descendente de nervi motori periferici. 2. Tulburări de tip muscarinic: – midriaza; – uscăciune bucală; – constipație; – retenție de urină. 3. Tulburări ale activității musculare: – mers nesigur; – hipertonie urmată de paralizie flască simetrică; – astenie foarte severă; – paralizie progresivă a diafragmei, mușchilor scheletici și intercostali – insuficiență respiratorie. 4. Semne de insuficiență respiratorie severă – somnolență hipercapnică; – cianoză. 5. Stare pseudocomatoasa	Nu evoluează cu: – febră – diaree – pierderea conștienței

Simptomatologia din perioada de stare mai puțin caracteristică poate fi mascată și de o stare pseudocomatoasă. Caracterul flasc al paralizii este definitiv pentru un diagnostic pozitiv în stabilirea căruia trebuie avută în vedere evoluția afebrilă, retenția de urină și constipația ca semne digestive distincte (8).

Diagnosticul diferențial, îndeosebi în perioada de debut, se face cu o suită de afecțiuni cu simptomatologie nervoasă similară și este prezentată în tabelul 4.

Certitudinea de diagnostic este dată de detectarea toxinei botulinice în serul pacientului și dacă e posibil și în aliment.

### Diagnosticul de laborator

Constantele fiziologice nu sunt modificate în stadiile incipiente ale bolii și ulterior variază neconcludent.

Diagnosticul microbiologic are o serie de particularități (5,8):

- Cl. Botulinum – spori ori forme vegetative – nu se cercetează în scop diagnostic, deoarece:
  - În aliment se asociază frecvent cu alte clostridii netoxigene iar manevrele de izolare și identificare sunt inutile și periculoase în absența unor condiții de lucru cu înalt grad de protecție biologică (minim BSL3).
  - În scaunul pacientului, în mod natural poate fi un component al florei intestinale fără semnificație patologică.
  - În sângele pacientului, Cl.botulinum nu determină stări bacteriemice în nici una din formele clinice.
- Evidențierea neurotoxinei în sânge și aliment (dacă e posibil) reprezintă examenul de certitudine în stabilirea diagnosticului și constă în:
  - Detectarea neurotoxinei în sânge și dacă e posibil și în aliment
  - Stabilirea tipului de neurotoxină circulantă în sângele pacientului

**Tabelul 3.** Simptomatologia botulismului infantil (1 săptămână – 11 luni)

Simptomatologia		IMPORTANT
În perioada de debut	În perioada de stare	
Afectarea nervilor cranieni – relația pupilară slabă la lumină; – oftalmoplegie; – disfagie-încercarea cu hrană; – reflexul septului diminuat.	– agravarea semnelor de debut; – apatie – letargie; – țipătul slab; – dificultate la supt; – hipotonie – atonie musculară (aspect de „copil fleșcăit”); – pierderea controlului capului; – constipație rebelă.	Nu evoluează cu: – febră; – diaree.

**Tabelul 4.** Diagnosticul diferențial al botulismului natural

Afecțiunea	Simptomatologie comună	Caracteristici diferențiale față de botulism
Poliomielita	Paralizia flască	– localizare periferică, niciodată la nervii cranieni – absența semnelor generale și digestive
Polinevrita difterică	Paralizii periferice	– localizare primordial periferică regională – prezența anginei – evoluția febrilă
Accidente cerebrale	Paralizii periferice	– paralizie unilaterală, topografie teritorializată – stare de șoc, afectarea conștientului – absența tulburărilor digestive și respiratorii
Sindromul Gullain-Barré	Paralizii	– paralizii progresive ascendente – afectări oculopalpebrale tardive
Intoxicația cu ciuperci	Simptomatologie oculară și neurovegetativă asemănătoare	– nu evoluează cu paralizii – stare confuzională – agitație motorie
Intoxicația cu alcool metilic	Tulburări de vedere (orbire)	– afectează vederea fără tulburări oculare – nu are semne de afectare a altor nervi cranieni
Sindromul de moarte rapidă a copilului	Multiplă	– dificil de diferențiat în proporții variabile (5-15%) a fost dovedit ca botulism

Ambele determinări se pot efectua prin teste in vivo sau in vitro.

*Detectarea neurotoxinei in vivo* se efectuează numai în Centrul de Referință din Institutul Cantacuzino, pe animale sensibile, de obicei pe șoarece. Testul biologic detectează aproximativ 0,03 μg toxină și furnizează rezultate în 1-2 zile.

Prin testul biologic pe șoarece se determină și tipul de neurotoxină utilizând o reacție de seroneutralizare (5).

*Detectarea și identificarea tipului de neurotoxină in vitro.* Au fost propuse și s-au utilizat mai multe metode de detectare: electroimunodifuzia, imunoelectroforeza în contracurent, latexaglutinarea pasivă inversă, detectarea radioimună, metode imunoenzimatică (ELISA). Nivelul de sensibilitate nu a depășit 1 μg toxină/ml cu excepția metodelor ELISA de generație recentă cu anticorpi monoclonali care au detectat până la 0,5 μg toxină/ml (8).

Recent, tipului toxigen al tulpinei de Cl. botulinum lezional tip E a fost determinat prin biologie moleculară (real-time PCR), metodă ce prezintă reale avantaje, întrucât demonstrează toxigeneză prin cultivare (2), este însă laborioasă și necesită condiții speciale de biosiguranță.

Detectarea toxinei în sângele pacientului este însă o cerință de extremă urgență pentru diagnostic și tratament. În acest scop au fost concepute kituri de diagnostic tip ELISA, accesibile comercial, care permit rezultate mult mai rapide (2-3 ore) și la costuri mai mici prin comparație cu testele in vivo (12).

## Tratamentul

Este considerat urgență medicală de rang A și se efectuează în spitale specializate de boli infecțioase (8,15,17).

### Tratament general

Constă în:

- spălătură gastrică (în primele 24 de ore);
- clismă înaltă cu cantități mari de lichide în formele severe;
- administrarea i.v. de acetilcolină;
- reechilibrare hidroelectrolitică prelungită (având în vedere tulburările de deglutiție) și medicație de susținere.

### Tratament specific

Terapia antitoxică cu ser specific de tip este obligatorie și implică desensibilizarea pentru prevenirea șocului anafilactic.

NU există protecție încrucișată între serotipuri.

Tratamentul trebuie aplicat cât mai rapid cu putință, întrucât:

- efectul acestuia e optim asupra toxinei circulante înainte ca aceasta să fi pătruns în neuron;
- deficitul motor se poate accentua brutal în situația ingestiei unei cantități mari de toxină;
- cu cât afectările musculare sunt mai mici, cu atât recuperarea este mai scurtă.

Studii asupra unor cazuri determinate de neurotoxină tip A au arătat că la pacienții care au primit ser anti A în maximum 24 de ore de la apariția semnelor clinice mortalitatea a fost de numai 10%, cu o durată medie de spitalizare de 10 zile, comparativ cu cei ce nu au primit ser, la care mortalitatea a fost de 46% iar media spitalizării a depășit 50 de zile (2,16).

Cantitatea, modul și situsul de administrare sunt specificate de producător. Au fost raportate rezultate favorabile după administrarea zilnică intramusculară timp de trei zile a câte 300 U.A. anti-toxice, dintre care ultimile două cu ser specific de tip.

## Epidemiologie

Botulismul natural este o toxiinfecție alimentară cu o incidență restrânsă relativ mai ridicată în emisfera nordică. Nu se transmite interuman. Se întâmplă accidental, familial, în colectivități ori sporadic infantil ori chirurgical.

Profesia reprezintă un factor favorizant, întrucât bucătarii sunt mai expuși. Femeile sunt statistic mai frecvent afectate din cauza obiceiului de a gusta conservele ori alte alimente înainte de a fi prelucrate termic.

Vârsta pare un factor favorizant la tineri ca urmare a expunerii traumatice mai ridicate.

Procesul epidemiologic în botulismul natural are o suită de caracteristici față de alte toxiinfecții alimentare, dintre care au fost evidențiate (5,7):

**Sursa de infecție** este larg răspândită în natură având în vedere habitatul Cl. botulinum, microorganism teluric prezent în ape, sol și îndeosebi intestinul unor animale sursă de hrană: mamifere, păsări, pește și chiar fructe de mare. Poluarea fecaloidă joacă un rol important în contaminarea mediului natural (teluric, acvatic) și al mediului casnic ori industrial prelucrativ.

**Calea de transmitere** este diferită în funcție de tipul botulismului:

- Alimentar – alimentul conservat sub toate formele predilect cel prelucrat domestic, din cauza insuficienței prelucrării termice; 95% din alimentele incriminate au fost produse „de gospodărie“.

Într-o evaluare efectuată în SUA asupra a 1500 de cazuri pe durata 1899-1994 semiconservelor și conservele de vegetale au fost incriminate în 45-64% dintre cazuri, de pește și alte acvatică 15-45%, carnea și derivatele 7,5%, condimentele 4-8% (5).

Procesarea alimentului și consumul în stare neprelucrată termic sunt condițiile majore determinate, întrucât toxina este termolabilă (se inactivează prin încălzire la 80°C în 10 min și prin fierbere în 3-4 min).

Sporii de *Cl. botulinum* nu se inactivează prin fierbere, motiv pentru care conservele preparate în gospodărie reprezintă riscul cel mai frecvent (2).

- Intestinal – Botulismul infantil, deși rar, recunoaște posibilitatea toxigenzei și rezorbției intestinale cu consecințe dramatice (9,13). Factorul alimentar în unele cazuri nu a putut fi incriminat iar dintre alimente, mierea și siropurile au fost bănuite ori identificate.
- Lezional – cea mai rară formă de botulism se datorează contaminării lezionale accidental ori chirurgical.

**Receptivitatea** față de toxina botulinică este foarte înaltă, deși factori individuali pot contribui la tablouri clinice diferențiate în cazul consumului aceluiași aliment. După cum am menționat, consumul concomitent de alcool favorizează rezorbția intestinală a toxinei accentuând severitatea evoluției. Nu s-a descris protecție imună după trecerea printr-un episod de boală.

**Profilaxia** implică măsuri generale, nespecifice și măsuri specifice.

**Profilaxia nespecifică** se adresează:

- Măsurilor de reducere a contaminării produselor crude înainte de prelucrare și conservare – vegetale, carne (la abator, stocuri), pește, moluște etc.
- Modulului de procesare a semiconservelor și conservele din oricare tipuri de produse. Proceduri speciale se adresează și se aplică însă numai în mediu industrial, nu și domestic.
- Respectării normelor de conservare a tuturor produselor destinate consumului și în mod particular controlul eficienței procesului de sterilizare a conservele.
- Controlului bacteriologic al conservele și semiconservelor industriale înainte de comercializare.
- Stocării, manipulării și utilizării conservele ori semiconservelor; respectarea condițiilor de refrigerare a semiconservelor, a termenului de expirare, a tuturor produselor, în-

deosebi mezelurilor, semiconservelor și conservele industriale.

- Măsurilor de educație sanitară a lucrătorilor din industria alimentară și a consumatorilor. Orice conservă bombată sau cu termenul de expirare depășit se exclude din consum.

Important: modificările organoleptice (miros, gust) nu sunt proprii germinării *Cl. botulinum* într-un aliment. Alte bacterii, de obicei anaerobe, ce contaminatează alimentul independent ori în asociere cu *Cl. botulinum* determină, prin producerea de gaze și alți metaboliți, deprecierea organoleptică a produselor conservate (inclusiv bombarea ambalajelor).

### Profilaxia specifică

Profilaxia pasivă (seroprofilaxie) se aplică numai în caz de contaminare accidentală (de laborator) ori în atac armat preferabil cu ser pentavalent, până la identificarea tipului toxinei.

Primele încercări de a produce un vaccin antibotulinic testat pe oameni datează din 1930. Ulterior, în 1965, un vaccin antibotulinic pentavalent a fost aprobat pentru vaccinarea limitată a lucrătorilor expuși profesional riscului toxoinfecției. Acest vaccin pentavalent a fost utilizat în 1991 și în scop profilactic la soldații americani din Irak.

În 2004, primul vaccin recombinant antibotulinic bivalent (generația a II-a) a fost introdus în experiment clinic faza I – s-a dovedit că acest vaccin e sigur, bine tolerat și induce titruri anti-toxice specifice convenabile (3,11).

Strategia vaccinală în botulism rămâne însă limitată la persoane expuse profesional pe termen scurt; (s-a practicat la militari ori la lucrători din industria alimentară).

Din rațiuni epidemiologice – incidența sporadică – vaccinarea antibotulinică nu se justifică în profilaxia de masă – *Cl. botulinum* fiind un germene teluric ubicuitar, riscul expunerii este imprevizibil.

### BOTULISMUL BIOAGRESIV (ARMAT TERORIST)

O suită de proprietăți biologice au conferit toxinei botulinice statutul particular de agent biologic de elecție în scopuri agresive armate ori teroriste. Dintre aceste proprietăți au fost luate în considerație:

- 1) Toxicitatea înaltă demonstrată pe animale și intuită pentru om: la maimuță, care se consideră a avea o sensibilitate similară cu a omului, dozele letale s-au situat la 0,15 μg pe cale intravenoasă, 0,9 μg intramusculară și 70 μg pe cale bucală.

Evaluată pe mai multe specii de animale de laborator toxicitatea a fost de 15.000 de ori mai mare decât gazul toxic VX și de 100.000 față de sarin (1,16).

Tipurile A,B și E reprezintă principalele neurotoxine potențial utilizabile (tipul A a fost studiat cel mai mult în acest scop).

2) Posibilitatea de a fi produsă cu ușurință după protocoale și în condiții tehnice accesibile. Cultura în fermentare permite de exemplu, pentru serotipul A, concentrații mai mari de 40 μg toxină/litru de mediu ceea ce echivalează cu 40.000 de doze letale umane.

3) Poate fi cu ușurință diseminată în atacuri armate ori bioteroriste. S-a calculat că 8 kg toxină botulinică nativă ar fi letale pentru 50% din populația de pe un teritoriu de 100 km<sup>2</sup> (4).

4) Tratamentul e dificil, iar în cazurile tardive, severe, devine ineficace din cauza:

- Insuficienței stocurilor de ser specific în cazul unui atac „în masă“;
- Dificultăților de tratament de urgență înalt calificat, ca de exemplu unități de terapie intensivă, dotate cu echipamente de respirație asistată și posibilități de susținere generală monitorizată;
- Dozelor mari de neurotoxină inhalate ori ingerate într-un atac armat.

5) Pe cale digestivă constituie un agent preferat în scopuri bioteroriste ori biodiversiune, întrucât:

- Poate fi diseminată ușor pe cale alimentară ori hidrică (ultima cale mai puțin eficientă din cauza inactivării rapide);
- Se prepară ușor și în condiții improvizate, accesibile;
- Din cauza tabloului clinic impresionant, agresiunea are un impact psihologic devastator cu mari repercusiuni psiho-sociale în colectivități.

Aceste particularități au determinat clasificarea toxinei botulinice ca „agent bioagresiv categoria A“ (15).

Primele programe de utilizare a toxinei botulinice în scopuri militare au fost inițiate în 1930 de către un grup de cercetători militari japonezi pe prizonieri chinezi în timpul ocupării Manchuriei (4).

După al II-lea război mondial, timp de peste 20 de ani, în SUA s-a lucrat pentru militarizarea toxinei botulinice de tip A. În 1969, președintele Nixon a dispus întreruperea programelor de înarmare biologică (1).

O nouă Convenție pentru Interzicerea Producției Utilizării și Stocării Armelor Biologice a fost adoptată în 1972 la Geneva și până în prezent aceasta e semnată de peste 150 state.

După această dată, Irakul și URSS au mai continuat programe militare. În prezent se estimează că încă mai sunt state deținătoare de arme biologice și probabil capacități de a produce toxină botulinică.

Armata irakiană a recunoscut deținerea a 19 tone de toxină tip A (cultură concentrată de 10-20 ori) amplasată în bombe de calibrul mic și rachete SCUD și dispozitive de aerosolizare (4).

Secta japoneză Aum Shinriky a produs în laboratoare proprii toxină botulinică pe care a dispersat-o fără rezultate notabile pe străzile din Tokyo în perioada 1990-1993.

Contramăsurile medicale în cazul botulismului armat nu diferă de cele preconizate în tratamentul botulismului natural.

Tratamentul cu ser antibotulinic (preferabil polivalent) este recomandat în primele 24 ore după apariția primelor semne, evitându-se astfel evoluția intoxicației către forme grave ce necesită tratament specializat în unități de terapie intensivă (respirație asistată).

Necesarul de ser este însă imposibil de asigurat în cazul unui atac armat ce are ca urmare un număr uriaș de pacienți.

Actualmente, stocurile de ser antibotulinic acoperă satisfăcător focarele naturale de toxinfecție alimentară survenite în diverse țări și protecția accidentală a lucrătorilor din laboratoarele cu mare risc de contaminare.

Vaccinarea circumstanțială este ineficace, întrucât imunizarea necesită trei injecții pe parcursul a 12 săptămâni.

Eforturile internaționale de a ține sub control posibilitățile de producere a toxinei, materializate prin măsuri de neproliferare reprezintă în prezent modalitatea internațional acceptată de majoritatea statelor pentru asigurarea securității biologice.

## BIBLIOGRAFIE

1. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett SG, Ascher MS et al – Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management – *JAMA*, 2001, 285: 1059-1070.
2. Artin I, Björkman P, Cronqvist J, Rådström P, Holst E – First case of type E wound botulism diagnosed using real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2007; 45(11):3589-94.
3. Atassi MZ, Dolimbek BZ, Steward LE, Aoki KR – Molecular bases of protective immune responses against botulinum neurotoxin A—how antitoxin antibodies block its action. *Crit Rev Immunol*. 2007;27(4):319-41.
4. Attree O, Quesnel-Hellmann A, Coute A-C – La toxine botulinique comme arme biologique. Problemes et perspectives de protection medicale, *Medecines et Armees*, 2002, 30(5): 473-480.
5. Bârzoii D, Meica S, Neagu M – Toxiinfecțiile alimentare, Editura Diacon Coresi, București 1999, pp. 65-112.
6. Byrne MP, Smith LA – Development of vaccines for prevention of botulism. *Biochimie* 2000, 82: 955-966.
7. Ciufecu C – Botulismul în Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile sub red. Ivan A, Ed. Polirom, 2002, pp. 598-602.
8. Dembek ZF, Smith LA, Rusnak JM – Botulism: cause, effects, diagnosis, clinical and laboratory identification, and treatment modalities. *Disaster Med Public Health Prep*. 2007;1(2):122-34.
9. Domingo RM, Haller JS, Gruenthal M – Infant botulism: two recent cases and literature review. *J Child Neurol*. 2008;23(11):1336-46.
10. Gentil A, Soichot P, Maugras C, Lemesle-Martin M, Bèjot Y, Rouaud O, Osseby GV, Fromont A, Couvreur G, Moreau T, Giroud M – Botulism has not disappeared *Presse Med*. 2008;37(5 Pt 1):789-92.
11. Gutzwiller FS, Steffen R, Mathys P, Walser S, Schmid H, Mütsch M – Botulism: prevention, clinical diagnostics, therapy and possible threat *Dtsch Med Wochenschr*. 2008; 133(16):840-5.
12. Henderson AD, Inglesby VT, O'toole T – Bioterrorism – Guidelines for public health management. *JAMA and Arch/Journals*, 2002, p. 141-166.
13. Koepke R, Sobel J, Arnon SS – Global occurrence of infant botulism, 1976-2006. *Pediatrics*. 2008;122(1):e73-82.
14. Lloyd A, Mathews P – Bioterrorismul, flagelul mileniului III – Hiparion, 2002, București.
15. Păun L – Boli infecțioase arme biologice – Bioterrorism. Ed. Amaltea 2003, București.
16. Smith LA, Rusnak JM – Botulinum neurotoxin vaccines: past, present, and future. *Crit Rev Immunol*. 2007;27(4):303-18.
17. Sobel J – Diagnosis and Treatment of Botulism: A Century Later, Clinical Suspicion Remains the Cornerstone. *Clin Infect Dis*. 2009, May 12. [Epub ahead of print]