

ENTEROHEMORRAGISKA ESCHERICHIA COLI

Ny smittsam sjukdom i Sverige

En grupp av diarréframkallande *Escherichia coli*, enterohemorragiska *E coli* (EHEC), beskrevs i början av 1980-talet i samband med utbrott av hemorragisk kolit hos personer som ätit hamburgare [1]. Alla rapporterade EHEC-utbrott utom ett har orsakats av en specifik serotyp, O157:H7, men sporadiska fall har kopplats till flera andra serotyper, såsom O111:H7, O26:H11 och O113:H21. Antalet rapporterade utbrott i USA har ökat dramatiskt från fyra under 1992 till 30 under 1994 [1, 2].

I Sverige har under det senaste decenniet mindre än hälften av diagnostiserade fall av hemolytiskt uremiskt syndrom orsakats av *E coli* O157:H7. Även om EHEC-infektioner kan ha varit underdiagnostiserade, tycks vi ha en reell ökning av denna serotyp av *E coli* under hösten 1995 i Sverige.

Klinisk bild

E coli O157:H7 ingår inte i vår normala tarmflora, men asymtomatiskt bärarskap kan förekomma. Denna *E coli*-typ koloniserar colon till skillnad från såväl enterotoxinbildande som enteropatogena *E coli*, ETEC respektive EPEC.

Inkubationstiden för EHEC varierar från någon dag till mer än en vecka. I analogi med shigellos leder kolonisering av colon till diarré med uttalade kramper i buken, men ingen eller endast lätt temperaturstegring. Graden av blodtillblandning i avföringen kan vara makroskopisk eller mikroskopisk. Pseudomembranös kolit som komplikation till EHEC-infektion, som redovisas i en fallbeskrivning i detta nummer, är mycket ovanligt.

Betydligt vanligare är de allvarliga komplikationerna i form av hemolytiskt uremiskt syndrom eller trombotisk

trombocytopen purpura som vissa patienter utvecklar [1, 3]. Den hemolytiska anemin och njursvikten, som karakteriserar syndromet, orsakas av mikroangiopati i glomeruli samt mer eller mindre uttalad trombocytopeni. Hemolytiskt uremiskt syndrom kan åtföljas av symtom från centrala nervsystemet. Vid trombotisk trombocytopen purpura är njurpåverkan föga uttalad, medan CNS-symtom är vanliga. Tarmsymtomen före insjuknandet kan ha varit mycket lindriga.

Riskfaktorer för utveckling av hemolytiskt uremiskt syndrom vid EHEC-infektion är blod i avföringen, infektion med stam som producerar Verotoxin 2, förhöjt antal leukocyter i avföringen, feber, behandling med motilitetshämmande farmaka och behandling med antibiotika, särskilt trimetoprim-sulfametoxazol.

Virulensfaktorer

Patogenesen för EHEC-infektioner är ofullständigt klarlagd, men identifierade virulensfaktorer är Verotoxin I och 2 (VT1 och 2, Shiga-liknande toxin I och II) samt ett yttermembranprotein, intimin [4]. Därutöver finns troligen vidhäftningsfaktorer, adhesiner, med specificitet för tjocktarmen. VT1 är i princip identiskt med Shiga-toxin, och genen för VT2 uppvisar 56 procents homologi med Shiga-toxingenen. Shiga-toxin är kromosomalt, medan VT1 och 2 är fagmedierade. *E coli* kan producera ett av toxinerna eller båda. Stammar som producerar enbart VT2 har visats vara mer virulenta än de som producerar enbart VT1 eller båda toxinerna [5].

Cellreceptorn för toxinerna är en glykolipid, globotriacylceramid, Gb3, och verkningsmekanismen är densamma som för Shiga-toxin, dvs proteinsyntesen i infekterade celler hämmas. Receptorn finns i kapillärer framför allt i njurvävnad, varför toxinmolekyler i stor utsträckning lokaliseras till glomeruli, där lokal intravaskulär koagulation och trombotisk mikroangiopati uppkommer. Särskilt lipopolysackarid, men även tumörnecrosfaktor- α (TNF-

α) och interleukin-1 β , har visats potentiella toxinets effekt på kärlendotel. I avslutning till den initiala kolonisationen av tarmepitel med EHEC uppkommer en epitelskada, som underlättar för adsorption av toxin, lipopolysackarid och andra produkter genom tarmväggen, vilka transporteras vidare i cirkulationen.

Histopatologiska undersökningar av colonepitel hos patienter med hemorragisk kolit visar adherenta bakterier, förstört tarmvilli och nedbrytning av cytoskelettet i underliggande epitel. Samma bild återfinns i tunntarmen vid infektioner orsakade av EPEC och s k »attachment effacing» *E coli* (AEEC). Detta har visats medieras bl a av intimin, som anses vara en bidragande virulensfaktor hos EHEC [4]. Det är däremot inte ett effektivt adhesin i colon, och något sådant har ännu ej identifierats, men vidhäftning till tarmceller krävs för etablering av infektion. *Shigella*-bakterier invaderar tarmepitel och vävnadskulturer effektivt.

EHEC-stammar har visats internaliseras i ett fåtal cellinjer och kan ha en mer specifik invasionsmekanism än *Shigella* [6].

Immunitet

Barn har rapporterats kunna få upprepade infektioner med *E coli* O157:H7, vilket talar emot att specifik immunitet uppkommer. Å andra sidan talar den typiska åldersfördelningen, dvs barn <4 år och äldre, för att värdfaktorer är viktiga.

Smittspridning i födoämnen

I likhet med andra födoämnesmedierade patogener sprids EHEC-infektioner särskilt ofta under sommarperioden. Smitt dosen för *E coli* O157:H7 uppges vara lika låg som för *Shigella*-bakterien och person-till-personsmitta förekommer [1].

Nötboskap är den enda hitintills identifierade reservoaren för bakterien. Djuren utvecklar i allmänhet ej symtom, men kan sprida smitta via kött, mjölk och gödsel. Vid utbrott i USA har

Författare

ÅSA LJUNGH

docent, biträdande överläkare, kliniskt mikrobiologiska laboratoriet, Universitetssjukhuset i Lund.

sallad, äppelcider, majonnäs, mjölk och vatten identifierats som smittkällor.

Dessa stammar har visats överleva bättre än andra *E coli*-stammar i sur miljö, vilket kan vara av betydelse för smittspridning [7]. Hundar kan vara bärare av icke-toxinproducerande stammar och kan utveckla hemolytisk uremiskt syndrom, men har ej visats sprida smitta.

Diagnostik

Vid etablerad EHEC-infektion utsondras bakterierna endast kort tid i feces (omkring en vecka), varför det är viktigt att ta prov (rektalsvabning eller feces) tidigt i förloppet. Smittskyddsinstitutet har riksdagnostik baserad på PCR (polymerkedjereaktion)-påvisning av generna för VT1 och 2 samt för intimin direkt i provet. Stammar som producerar enbart toxiner men ej intimin isoleras i samma utsträckning från patienter med symtom som hos friska kontroller och har tveksam patogenitet. I de prov där gener för virulensfaktorer identifierats isoleras stammen/-ar som bär på generna, artbestäms och serotypas.

Det stora flertalet *E coli* O157:H7 saknar, i motsats till andra typer, förmåga att jäsa sorbitol. Detta utnyttjas på många laboratorier för selektiv odling av feces för denna serotyp genom inkulering på sorbitol-MacConkey-agar. Icke sorbitoljäsende kolonier isoleras och artbestäms. Om de är *E coli*, agglutineras de med antiserum mot O157.

En alternativ anrikningsmetod är immunmagnetisk separation av fecesprovet med kulor, som klätts med antikroppar mot *E coli* O157. Toxinproduktion hos isolerade stammar kan analyseras på vävnadskulturer (Vero- eller HeLa S3-celler), eller med kommersiella immunologiska test.

Denna form av decentraliserad diagnostik kan ge ett snabbare besked till behandlande kliniker om förekomst av *E coli* O157 och eventuell toxinproduktion än SMIs känsligare och mer fullständiga diagnostik.

Förutom att de sorbitoljäsende *E coli* O157 utgör ett diagnostiskt problem, då de är svåra att särskilja från normala *E coli*-stammar, kompliceras bilden av att såväl toxinfagen som *eae*-genen kan etablera sig i andra arter inom *Enterobacteriaceae*. Kliniskt har detta visats i ett utbrott av hemorragisk kolit och hemolytisk uremiskt syndrom i Tyskland, orsakat av *Citrobacter freundii* spritt via persiljesmör [8].

Behandling

Antibiotikabehandling av EHEC-infektioner är kontroversiell. Prospektiva, kontrollerade studier som visar att tidigt insatt antibiotikabehandling förhindrar utveckling av hemolytiskt uremiskt syndrom, saknas. Eventuellt insättande av antibiotika sker efter resistensbestämning men bl a trimetoprim-sulfametoxazol skall undvikas, då det in vitro leder till frisättning av verotoxin. Som vid andra former av blodig diarré är behandling med motilitetshämmare kontraindicerad.

Vid utvecklat hemolytiskt uremiskt syndrom är de viktigaste åtgärderna dialys och övervakning av trombocytantalet. Plasmaferes utförs i allvarliga fall. Tillförsel av antikroppar som blockerar VTII har prövats i försöksmodeller och kan komma att utgöra ett värdefullt komplement i terapin.

Epidemiologi

Från och med augusti 1995 har antalet isolerade *E coli* O157:H7 från patienter med hemolytiskt uremiskt syndrom eller hemorragisk kolit ökat i Sverige. Vad som talar för att det är en reell ökning och inte enbart en skärpning av diagnostiken är t ex att man vid Länsjukhuset i Halmstad införde screening med sorbitol-MacConkey-agar på prov från barn under 12 år under våren 1995, och inte isolerade någon EHEC förrän under hösten 1995 [docent T Ripa, pers medd].

Källan till EHEC-infektionerna är ännu ej identifierad. Det sätt på vilket fall har rapporterats tyder emellertid på att det är fråga om import av ett kontaminerat livsmedel, som distribueras från söder till norr i parallella rutter.

På SMI har fyra metoder för typning av isolerade stammar jämförts: fagtypning, »pulsed field electrophoresis» av hela bakteriegenomet, »restriction fragment length polymorphism»-analys av toxingenerna och fenotypisk karakterisering av stammarna. Dessa analyser har visat att vi har två kloner av EHEC O157:H7 som spritts i landet. Båda producerar VT2 och intimin, men den ena dominerar starkt [docent S Löfdahl, SMI, pers medd]. Därutöver har enstaka isolat av andra O157:H7 och icke-O157:H7 isolerats.

I dagsläget är epidemisk EHEC-infektion således en importsmitta med hitintills oidentifierad källa. Den framtida utvecklingen är därmed beroende av livsmedelskontroll vid våra gränser, vilket ställer nya krav på diagnostik och kontrollfunktioner.

Litteratur

1. Griffin PM. Escherichia coli O157:H7 and other enterohemorrhagic *E coli*. In: Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, Greenberg HB, Guerrant RL, eds. Infections of the gastrointestinal tract. New York: Raven Press, 1995: 739-62.
2. Consensus conference statement: Escherichia coli O157:H7 infections – An emerging national health crisis, July 11–13, 1994. Gastroenterology 1995; 108: 1923-34.
3. Boyce TG, Swerdlow DL, Griffin PM. Escherichia coli O157:H7 and the hemolytic uremic syndrome. N Engl J Med 1995; 333: 364-8.
4. Dytoc M, Soni R, Cockerill III F, de Azavedo J, Louie M, Brunton J et al. Multiple determinants of Verotoxin-producing Escherichia coli O157:H7 attachment effacement. Infect Immun 1993; 61: 3382-91.
5. Tesh VL, Burris JA, Owens JW, Gordon VM, Wadolkowski EA, O'Brien AD et al. Comparison of the relative toxicities of Shiga-like toxins type I and type II for mice. Infect Immun 1993; 61: 3392-402.
6. Oehlschlaeger TA, Barrett TJ, Kopecko DJ. Some structures and processes of human epithelial cells involved in uptake of enterohemorrhagic Escherichia coli O157:H7 strains. Infect Immun 1994; 62: 5142-50.
7. Conner DE, Kotrola JS. Growth and survival of Escherichia coli O157:H7 under acidic conditions. Appl Environ Microbiol 1995; 61: 382-5.
8. Tschäpe H, Prager R, Streckel W, Fruth A, Tietze E, Böhme G. Verotoxinogenic *Citrobacter freundii* associated with severe gastroenteritis and cases of haemolytic uraemic syndrome in a nursery school: green butter as the infection source. Epidemiol Infect 1995; 114: 441-50.

Se även artikeln på sidan 1335 i detta nummer.