

Kryptosporidios – kraftigt underdiagnostiserad diarrésjukdom

Provtagningen bör öka vid oklara diagnoser



BO SVENUNGSSON, docent, överläkare, Smittskyddsenheten, Stockholms läns landsting
bo.svenungsson@sll.se
MONA INSULANDER, sjuksköterska, epidemiolog, Smittskyddsenheten, Stockholms läns landsting

BIRGITTA DE JONG, med dr, epidemiolog, Smittskyddsenheten, Stockholms läns landsting
MARIANNE LEBBAD, biomedicinsk analytiker, avdelningen för parasitologi, mykologi och vatten, Smittskyddsinstitutet; samtliga Stockholm

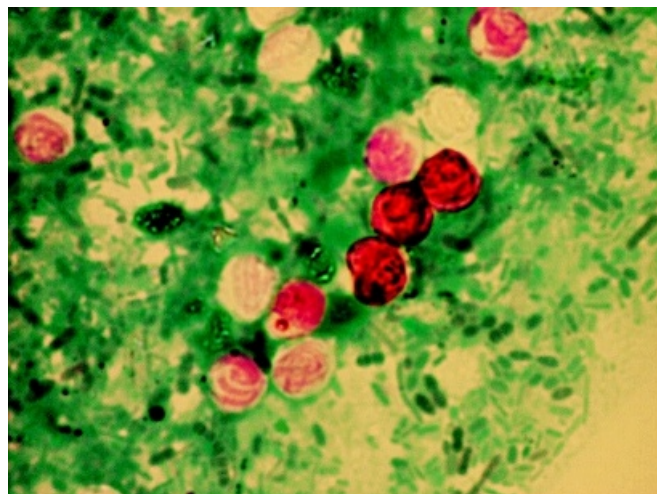
Cryptosporidium är en intestinal protozo som är vanligt förekommande hos däggdjur, framför allt idisslare som nöt- och fårboskap, men även hos fiskar, reptiler och fåglar [1]. Sedan början av 1980-talet har parasiten uppmärksammas som orsak till tarminfektion hos människa [1-4]. Immunsupprimerade patienter drabbas allvarligast, inte minst de HIV-infekterade med nedsatt immunförsvar, som kan få kroniska och ibland livshotande diarréstillstånd. Specifik behandling saknas, men förbättrad antiretroviral behandling har gjort att infektionen i vårt land alltmer sällan ses hos HIV-infekterade.

Kryptosporidios förekommer dock även hos tidigare helt friska individer. Bland resenärer med turistdiarré har Cryptosporidium påvisats i upp till 2 procent av fallen [5-6]. Efter en inkubationstid på 2-10 dagar insjuknar patienten i frekventa, vattentunna diarréer och buksmärta, ibland feber och kräkningar. Även om tarmsymtomen hos immunkompetenta individer är självläkande och vanligen avtar inom 1-3 veckor så får många patienter långdragna besvär, och diarréerna är ibland så voluminösa att intravenös vätskebehandling krävs [2-4]. Subkliniska infektioner är vanligt förekommande liksom asymtomatiskt bärarskap [2-4, 7].

Kryptosporidios förekommer i såväl rika som fattiga delar av världen. I en översikt omfattande 78 rapporter med mer än 130 000 immunkompetenta patienter med diarré fann man Cryptosporidium hos 2,2 och 6,1 procent i respektive industrialiserade länder och utvecklingsländer. Motsvarande siffror för symtomfria kontroller var 0,2 och 1,5 procent [7].

Flera arter av parasiten

Ett 20-tal arter av Cryptosporidium finns namngivna [1]. De arter som vanligen infekterar människan är Cryptosporidium hominis, som troligen endast är humanpatogen, och den bovina formen, Cryptosporidium parvum, som kan infektera de flesta däggdjur inklusive människa. Den infektiösa formen av parasiten, oocystan, sprids framför allt via förorenat vatten



Figur 1. Oocystor av Cryptosporidium-species färgade med modifierad Ziehl-Neelsen-färgning.

och livsmedel. Eftersom infektionsdosen är låg, mindre än tio oocystor kan ge upphov till infektion, är smitta från person till person relativt vanligt förekommande, framför allt bland barn och inom familjen, och smittspridning på sjukhus och förskolor finns också rapporterad [2-4, 7-9].

Smittor via vatten

Vattenburen smitta är vanlig, eftersom oocystorna är resistenta mot klor i de koncentrationer som används i dricksvatten och bassängbad. Utbrott av kryptosporidios har främst associerats med smitta via dricksvatten men även via bassängvatten och badplatser i insjöar [1-4, 10-12]. I augusti 2002 inträffade i Stockholms län det hittills största bassängassocierade utbrottet av kryptosporidios i Sverige, som drabbade uppskattningsvis 800-1000 individer. Antalet sekundärfall uppgick till ca 10 procent [11].

Vid livsmedelsassocierad smitta har det oftast rört sig om frukt eller grönsaker som bevattnats med förorenat vatten men även om tex opastöriserad äppelmust, och i något enstaka fall har smittan kunnat associeras till en person som hanterat livsmedel [2-4, 13].

Flera utbrott i Stockholms län

Det är oklart hur vanligt förekommande kryptosporidios är i Sverige, främst av två skäl: infektionen har tidigare inte varit anmälningspliktig enligt smittskyddslagen och diagnostiken

SAMMANFATTAT

Cryptosporidium är en zoonotisk tarmparasit som förekommer hos framför allt idisslare som nöt- och fårboskap.
I Sverige diagnostiseras 70-110 humanfall av kryptosporidios per år.
Infektionen sprids vanligen via förorenat dricksvatten eller bassängvatten men även från person till person, framför allt bland barn.
Symtombilden karakteriseras av buksmärta och vatten-

tunna diarréer med ibland långdraget förlopp.
Infektionen kan bli kronisk hos immunsupprimerade individer men är självläkande hos immunfriska. Specifik behandling saknas.
Diagnostiken baseras på mikroskopisk undersökning av avföring med specialfärgning, vilket kräver specifik frågeställning på remissen.
Kryptosporidios är sannolikt kraftigt underdiagnostiserad – provtagningen bör öka.

kräver specialfärgning för att parasiten ska kunna identifieras i mikroskop. Sådan specialfärgning görs inte rutinemässigt på laboratoriet utan specifik frågeställning. Epidemiologiska studier talar för att kryptosporidios förekommer nästan lika ofta som t ex den mer välkända parasiten *Giardia intestinalis*. I en studie från Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge omfattande 851 vuxna patienter med misstänkt infektiös diarré fann man *Cryptosporidium* hos 1,5 procent av patienterna, vilket kan jämföras med 2,3 procent för *Giardia intestinalis* [14]. *Cryptosporidium* är sålunda förmodligen en vanligare orsak till diarré sjukdom än man tidigare trott.

Sedan 1 juli 2004 är infektion med *Cryptosporidium* en anmälningspliktig sjukdom enligt smittskyddslagen, och sedan dess har 70–140 fall rapporterats årligen, varav cirka 90 procent i Stockholms län. Medianåldern hos de rapporterade fallen är 31 år; variationsvidd 1–73 år. Utlandssmitta har rapporterats i 70 procent av fallen, de flesta sporadiska. Cirka 80 procent av de inhemska fallen inträffar under höstmånaderna augusti till november.

De senaste två åren har fem smärre utbrott av kryptosporidios drabbat Stockholms län med sammantaget ett knappt 100-tal sjuka individer. Vi vill med denna artikel kortfattat beskriva dessa utbrott och fästa uppmärksamheten på denna som vi tror underdiagnostiserade tarminfektion.

FALLBESKRIVNINGAR

Fall 1. Fyra till fem dagar efter en företagsresa till Norge insjuknade 20 av 50 deltagare (40 procent) med magkramper, vattentunna diarréer och feber 38–39 °C. Symtomen var av intermitterant karaktär och varade vanligen mer än en vecka. Personerna hade bott på ett bra hotell utanför Oslo under tre dagar tillsammans med företagets norska representanter, som också hade drabbats av tarmbesvär. Inga bassängbad eller utomhusaktiviteter hade förekommit.

Av 17 personer som provtogs avseende parasiter i avföringen visade nio fynd av *Cryptosporidium*, som senare typades till *C parvum*. Analys avseende bakteriella tarmpatogener och virus utföll negativt liksom prov från dricksvatten. Någon säker smittkälla kunde inte identifieras.

Fall 2. I mitten av augusti rapporterades att ett förskolebarn (indexbarnet) insjuknat den 27 juli med diarré och magont och fått diagnosen kryptosporidios. Hon hade under tiden 21–28 juli vistats med sin familj (två vuxna och ett syskon) och två andra familjer (fyra vuxna och fem barn) på en camping där man hade egen brunn och där bl a får betade på de kringliggande markerna. Sammanlagt två vuxna och fyra barn hade haft magbesvär, och provtagning visade fynd av *Cryptosporidium* hos fyra av dessa personer. Indexbarnet hade återgått till förskolan i början av augusti.

Smittskyddsenheten i Stockholm kontaktade förskolan, och det visade sig då att flera barn hade magbesvär. Av 21 barn som vistats på förskolan under perioden 6–17 augusti hade 14 barn haft diarré, magont och/eller illamående och kräkningar. Ett barn hade mer än 30 diarréer per dygn. Alla hade insjuknat under tiden 9–14 augusti. Samtliga 21 barn provtogs, och åtta inklusive indexpatienten var positiva för *Cryptosporidium*. Genotypning visade att det rörde sig om *C parvum*. Fecesodling utföll negativt. I smittspårningsarbetet diagnostiserades också en anställd med kryptosporidios [15].

Det framkom att man på förskolan under de heta dagarna 6–8 augusti tagit fram en hopfällbar »plaskpool« där barnen svalkat sig, och sannolikt var det här som smittspridningen från indexbarnet ägde rum. Poolen togs bort, och några nya fall uppträdde inte härefter.



Foto: Sara Holm

Figur 2. Lärdomen av det beskrivna utbrottet är att inte ha bad i baljor eller små plaskpooler i förskolan.

Provtagning från brunsvattnet på den camping där indexbarnet insjuknat var utan anmärkning. Undersökning av spillning från betande får visade inte heller några fynd av kryptosporidier.

Fall 3. Den 19 september fick Smittskyddsenheten i Stockholm rapport om att 15 av 23 personer (65 procent) insjuknat med tarmsymtom efter en gemensam festmiddag den 5 september. Ytterligare sex personer som ätit i personalmatsalen, inkluderande personer som arbetade i köket, insjuknade. Symtomen, som dominerades av frekventa, vattentunna diarréer, debuterade under dagarna 9–14 september. Många hade symtom längre än en vecka, och tre personer blev inlagda på sjukhus för intravenös vätsketillförsel. Personalen insjuknade samtidigt med gästerna. Ingen i köket hade haft tarmsymtom under eller strax före festdagen.

Av 20 gäster och sex anställda som provtogs var tolv respektive fyra positiva för *C parvum*. Analys för bakterier utföll negativt. En enkätundersökning talade för att den troliga smittkällan var färsk persilja, importerad från Italien, som blandats i en béarnaisesås [16].

Fall 4. På en småbarnsavdelning på en förskola insjuknade åtta av 16 barn med magont och frekventa, vattentunna diarréer. Provtagning av samtliga barn med symtom visade *C hominis* hos sex. Smittkällan var troligen ett av barnen på avdelningen, som själv förvärvat smittan av en familjemedlem som insjuknat efter en utlandsresa. I samband med smittspårningen provtogs ytterligare tre familjemedlemmar som hade symtom och som inte varit med på utlandsresan; samtliga var positiva för *C hominis*. På förskolan hade det inte förekommit några bad i baljor eller plaskpooler utan smittvägen bedömdes vara kontaktsmitta mellan småbarnen.

Fall 5. Under oktober och november 2008 noterades en ökning av antalet sporadiska fall av kryptosporidios i Stockholms län. Sammantaget rapporterades 28 inhemska fall under denna tidsperiod jämfört med i genomsnitt sju fall under motsvarande perioder åren 2005–2007. En fall-kontrollstudie visade att ruccola-sallad var associerad med signifikant

ökad risk för smitta [17]. Det är intressant att notera att antalet fall raskt sjönk efter att ruccola-salladen dragits in till följd av en annan orsak – salmonellakontamination.

DISKUSSION

Fem utbrott av kryptosporidios har utretts i Stockholms län under den senaste tvåårsperioden 2007–2008. Förutom de 71 personer som är associerade med dessa utbrott diagnostiserades under motsvarande tidsperiod ytterligare 155 sporadiska fall, sammantaget 97 personer under 2007 och 129 personer under 2008, varav sammanlagt 93 personer (41 procent) upp-gav inhemsk smitta.

Toppen av ett isberg

Men förmodligen ser vi bara »toppen av ett isberg«. Diagnostiken bygger på att parasiter från avföringsprov identifieras i mikroskop. De flesta laboratorier utför *Cryptosporidium*undersökning endast vid specifik frågeställning och då vanligtvis med modifierad Ziehl–Neelsen-färgning. Men ett tränat öga kan upptäcka de tämligen små *Cryptosporidium*-oocystorna i direktmikroskopi vid undersökning av »cystor och maskägg-prov« och därefter verifiera fyndet med specialfärgning. Detta tillvägagångssätt används på ett fåtal laboratorier, som därmed ökar sin andel diagnostiserade fall väsentligt. Vanligtvis krävs dock en specifik frågeställning på remissen till laboratoriet, men eftersom *Cryptosporidium* är en okänd tarmpatogen för många så saknas ofta frågeställningen, och därmed missar man diagnosen.

Fördelningen av antalet rapporterade fall i landet är mycket ojämn. Stockholms län svarar för ca 90 procent av samtliga fall, och inom länet diagnostiserar mer än 70 procent från de norra länsdelarna. Denna snedfördelning inom landet och länet kan delvis förklaras med att vissa parasitlaboratorier i Stockholmsområdet screenar alla avföringsprov för *Cryptosporidium*-oocystor, men man frågar sig naturligtvis om detta verkligen är enda anledningen till den ojämna fördelningen. Kan även andra faktorer som provhantering och frågeställning påverka att antalet diagnostiserade fall skiljer sig i olika länsdelar? Referensgruppen för parasitologi i Sverige planerar att under våren 2009 sända ut en enkät till landets samtliga parasitologiska laboratorier rörande deras diagnostiska rutiner, och förhoppningsvis kommer vi att få svar på ovanstående fråga.

Molekylärbiolegisk typning kan styrka samband

Huruvida de sporadiska fallen kan ha samband med något av utbrotten har inte gått att få fram i de intervjuer som gjorts med de insjuknade. I dag finns dock möjlighet att styrka ett eventuellt epidemiologiskt samband mellan fall genom att genotypa parasiterna. En nyligen framtagen metod som baseras på mikrosatellitbaserad subgenotypning av *Cryptosporidium* har visat sig vara användbar för detta syfte. Vi har nyligen med hjälp av denna teknik kunnat särskilja två bassängassocierade utbrott som inträffade under sommaren 2002 i Stockholms län [18].

I samarbete med Karolinska Universitetslaboratoriet, Smittskyddsinstitutet och Statens veterinärmedicinska anstalt pågår en prospektiv studie inkluderande konsekutiva patienter med kryptosporidios i Stockholms län för att studera epidemiologiska förhållanden, klinisk bild och genotypisk karaktärisering av stammar. Från 265 patienter som hittills inkluderats i studien har 187 isolat av *Cryptosporidium* genotypats. *C. parvum* förekom hos 106 personer, *C. hominis* hos 66, *C. meleagridis* hos 11 samt *C. felis* och *Cryptosporidium* chipmunk genotyp I hos vardera en person. Hos två patienter, utan

»Att parasiten dessutom är resistent mot desinfektionsmedel som används i vatten bidrar till att vattenassocierade utbrott är vanligt förekommande.«

epidemiologiskt samband, har dessutom påvisats en ny, hittills oidentifierad *Cryptosporidium*-genotyp.

Viktigt med hygienrutiner vid allmänna bassängbad

Eftersom *Cryptosporidium* är en zoonos kan den spridas via kontakt med boskap men också indirekt via förorenat vatten eller tex gödslade grönsaksprodukter. Att parasiten dessutom är resistent mot desinfektionsmedel som används i vatten bidrar till att vattenassocierade utbrott är vanligt förekommande. I en svensk undersökning påvisades *Cryptosporidium* i 32 procent av råvattenprov från 26 olika ytvattenverk [19].

Det största beskrivna dricksvattenburna utbrottet av kryptosporidios någonsin inträffade 1993 i Milwaukee, USA [12]. Förorening av det kommunala dricksvattnet resulterade i att ca 400 000 människor insjuknade. I England och Wales har flera utbrott associerats till bad i swimmingpool [20], och 2002 inträffade det största bassängassocierade utbrottet i Sverige med ca 1000 insjuknade [11]. Orsaken till detta utbrott var sannolikt att avföring förorenat bassängvattnet. Personalen vid badet hade dagarna före utbrottet plockat upp avföring med håv från vattnet!

Det är viktigt att ha klara rutiner vid sk fekala incidenter i samband med bassängbad. Socialstyrelsen har för något år sedan gett ut en skrift med titeln »Bassängbad: hälsorisker, regler och skötsel« [21] och på Smittskyddsenhetens i Stockholm webbplats <www.smittskyddsenheten.nu> finns PM om för hygienrutiner vid allmänna bassängbad och rutiner för handläggning vid förekomst av fekalier i allmänna bassängvattnet.

Smittspridning i förskolan

Två av de beskrivna utbrotten drabbade förskolebarn. Detta är inte oväntat, eftersom infektionsdosen är låg och de hygieniska förhållandena är svårare att upprätthålla i denna miljö. Smittan på den ena förskolan spreds troligen via vatten under gemensamt bad i plaskpool. Hygienrutiner för förskolan för att förhindra smittspridning av kryptosporidios och andra tarminfektioner finns på <www.smittskyddsenheten.nu>. Lärdomen av det beskrivna utbrottet är att inte ha bad i baljor eller små plaskpooler på förskolan.

Etablerad behandling saknas

Tyvärr finns ingen effektiv, etablerad behandling för kryptosporidios. Sjukdomen läker lyckligtvis spontant hos individer med normalt immunförsvar men kan ge kroniska tarmsymtom hos immunsupprimerade. Ett antal läkemedel har prövats i kliniska studier, och bäst effekt synes preparatet nitazoxanid ha [22], ett medel som inte är registrerat i Sverige men som kan förskrivas på licens vid allvarliga och långdragna sjukdomstillstånd.

Prova mera!

Kryptosporidios ökar i många länder och är också en diarré-sjukdom som kan tänkas öka i samband med klimatförändringar med förändringar i vattenflöden till följd av ökade nederbördsmängder. Infektionen är sannolikt kraftigt underdiagnostiserad, och vi vill därför uppmana till ökad provtagning avseende kryptosporidier hos patienter med magont och vattnig diarré, inte bara vid utbrott utan även vid sporadiska

fall där diagnosen är oklar. Provtagningen innebär ett »cystor och maskäggs-prov«, och frågeställningen måste alltid stå på remissen om diagnostik för *Cryptosporidium* önskas. Efter- som utsöndringen av oocystor kan vara intermitterant bör prov-

tagningen upprepas om det första provet utfaller negativt men misstanken om kryptosporidios kvarstår.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Xiao L, Feng Y. Zoonotic cryptosporidiosis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2008;52:309-23.
- Chen XM, Keithly JS, Paya CV, LaRusso NF. Cryptosporidiosis. *N Engl J Med.* 2002;346:1723-31.
- Leav BA, Mackay M, Ward HD. Cryptosporidium species: new insights and old challenges. *Clin Infect Dis.* 2003;36:903-8.
- Kosek M, Alcantara C, Lima AA, Guerrant RL. Cryptosporidiosis: an update. *Lancet Infect Dis.* 2001;1:262-9.
- Jelinek T, Lotze M, Eichenlaub S, Löscher T, Nothdurft HD. Prevalence of infection with *Cryptosporidium parvum* and *Cyclospora cayentanensis* among international travellers. *Gut.* 1997;41:801-4.
- Jiang Z, Lowe B, Verenkar MP, Ashley D, Steffen R, Tornieporth N, et al. Prevalence of enteric pathogens among international travellers with diarrhea acquired in Kenya (Mombasa), India (Goa), or Jamaica (Montego Bay). *J Infect Dis.* 2002;185:497-502.
- Guerrant RL. Cryptosporidiosis: an emerging, highly infectious threat. *Emerg Infect Dis.* 1997;3:51-7.
- Cordell RL, Addiss DG. Cryptosporidiosis in childcare settings: a review of the literature and recommendations for prevention and control. *Pediatr Infect Dis.* 1994;13:310-7.
- Ravn P, Lundgren JD, Kjaeldgaard P, Holten-Anderson W, Højlyng N, Nielsen JO, et al. Nosocomial outbreak of cryptosporidiosis in AIDS patients. *BMJ.* 1991;302:277-80.
- Semenza JC, Nichols G. Cryptosporidiosis surveillance and water-borne outbreaks in Europe. *Euro Surv* 2007;12:pii-711. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=711>
- Insulander M, Lebbad M, Stenström TA, Svenungsson B. An outbreak of cryptosporidiosis associated with exposure to swimming pool water. *Scand J Infect Dis.* 2005;37:354-60.
- Mac Kenzie WR, Hoxie NJ, Proctor ME, Gradus MS, Blair KA, Peterson DE, et al. A massive outbreak in Milwaukee of cryptosporidium infection transmitted through the public water supply. *N Engl J Med.* 1994;33:161-7.
- Quiroz ES, Bern C, MacArthur JR, Xiao L, Fletcher M, Arrowood MJ, et al. An outbreak of cryptosporidiosis linked to a foodhandler. *Clin Infect Dis.* 2000;181:695-700.
- Svenungsson B, Lagergren Å, Ekwall E, Evengård B, Hedlund KO, Kärnell A, et al. Enteropathogens in adult patients with diarrhea and healthy control subjects: a 1-year prospective study in a Swedish clinic for infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 2000;30:770-8.
- Persson K, Svenungsson B, de Jong B. An outbreak of cryptosporidiosis at a day-care centre in Sweden. *Eurosurveillance.* 2007;12:EO70823.3.
- Insulander M, de Jong B, Svenungsson B. A food-borne outbreak of cryptosporidiosis among guests and staff at a hotel restaurant in Stockholm county, Sweden, September 2008. *Eurosurveillance.* 2008;13.pii:19071.
- Svenungsson B, Insulander M, de Jong B. Ökning av cryptosporidios i Stockholms län – ruccolasallad misstänkt som smittkälla. Stockholm; Smittskyddsinstitutet. EPI-aktuellt. 2008;7:51.
- Mattsson JG, Insulander M, Lebbad M, Björkman C, Svenungsson B. Molecular typing of *Cryptosporidium parvum* associated with a diarrhoea outbreak identifies two sources of exposure. *Epidemiol Infect.* 2008;136:1147-52.
- Said B, Wright F, Nichols GL, Reacher M, Rutter M. Outbreaks of infectious disease associated with private drinking water supplies in England and Wales 1970–2000. *Epidemiol Infect.* 2003;130:469-79.
- Farthing MJ. Treatment options for the eradication of intestinal protozoa. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3:436-45.