

Kolonspiroketos – behandlingsbart och värt att uppmärksamma

Erfarenheter från pediatrik praktik



LARS MARTHINSEN, överläkare, barn- och ungdomskliniken, Länssjukhuset, Halmstad lars.marthinsen@lthalland.se
PUSHPA SAKSENA, överläkare, patologkliniken, Länssjukhuset, Halmstad
ROBERT SAALMAN, överläkare, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg
BENGT KORLÉN, överläkare, barn- och ungdomsmedicinska kliniken, Falu lasarett
STEVEN LUCAS, avdelningsläkare, barnkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

NUSRAT SABZWARI, överläkare, medicinkliniken, Enköpings lasarett
BIRGITTA CARLÉN, EM-forskningsingenjör, patologkliniken, Universitetssjukhuset i Lund
LARS ENGSTRAND, professor, Smittskyddsinstitutet, Solna
ALKWIN WANDERS, docent, överläkare, patologkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
ROGER WILLÉN, professor, överläkare, patologkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Spiroketer utgör en uråldrig fylogenetisk grupp inom släktet bakterier. Även om de ur medicinsk synvinkel är viktiga och hos människan orsakar ett flertal viktiga sjukdomar är vår kunskap om spiroketer jämfört med andra bakterier mycket begränsad.

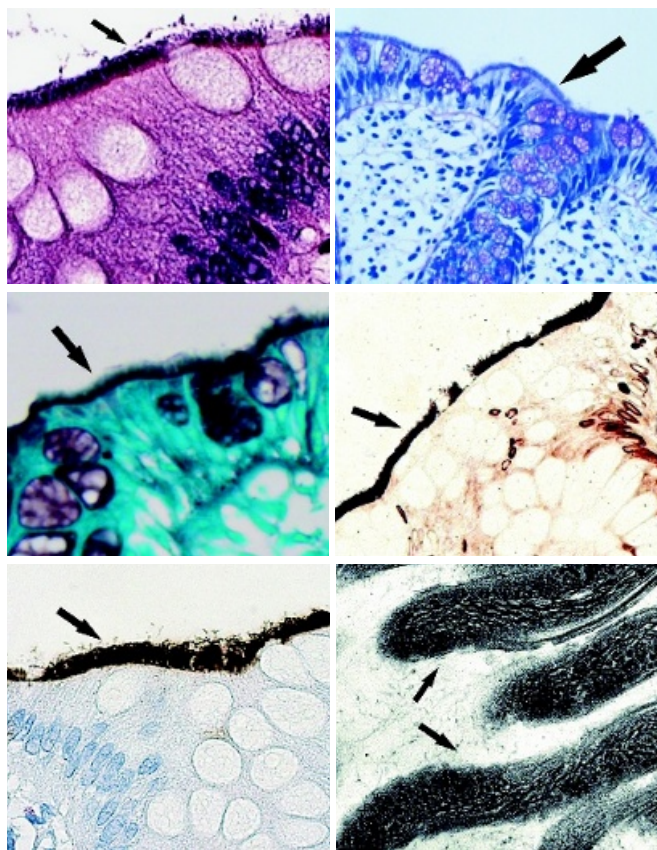
Mikroskopets uppfinnare, Antonie van Leeuwenhoek, beskrev redan 1681 spiroketliknande bakterier från egna diarréprov. Liknande iakttagelser följde sedan kring sekelskiftet 1800–1900. De första som använde begreppet »intestinal spiroketos« var Harland och Lee 1967 [1]. Duhamel m fl menar att »kolonspiroketos« är en mer korrekt benämning, eftersom spiroketerna inte har hittats i någon annan del av tarmen de senaste 100 åren [2]. Vi har därför valt att använda denna benämning.

Inom veterinärmedicinen är det sedan länge känt att spiroketer kan orsaka inflammation i kolon och diarréer hos apa, hund, svin, höns och gnagare [2]. Hos människan är situationen oklar. Det finns de som menar att spiroketerna är tillfälliga fynd utan patologisk betydelse, medan andra har den uppfattningen att de kan orsaka diarréer, kolit, appendicit, rektala blödningar, tenesmer och ledsmärtor [3-7]. I en aktuell studie från Australien har man funnit statistiskt belägg för sambandet mellan kroniska diarréer och intestinal spiroketos [8]. De flesta beskriver förekomsten av spiroketer utan samtidig inflammation i tarmslemhinnan [4, 5, 9]. Vissa noterar dock bilden av en »mikroskopisk kolit«. De har funnit spiroketer intraepitelialt, i lamina propria, med samtidig ökad förekomst av IgE-producerande plasmaceller och i Schwann-celler [10-13].

Humana spiroketer i tarmen har under åren haft flera olika benämningar: *Borrelia*, *Serpulina* och numera *Brachyspira*. Man känner i dag till minst tre arter av *Brachyspira* hos människan. De två mest kända är *B pilosicoli* och *B aalborgi*, den tredje har ännu inte fått något namn [14]. Human kolonspiroketos finns framför allt beskriven hos vuxna, medan pediatrika artiklar är få [11, 15].

Epidemiologi

Den rapporterade prevalensen av kolonspiroketos varierar mellan 2 och 10 procent i Västeuropa och uppgår till ca 30 pro-



Figur 1. Olika sätt att påvisa spiroketer i kolon. Överst: Hematoxylin-eosin- respektive Giemsa-färgning. Mellerst: Grocott- respektive Warthin-Starry-färgning. Nederst: B aalborgi-antikropp påvisad med immunhistokemi respektive elektronmikroskopi.

cent hos aboriginer i Australien [4, 16]. Bland appendektomerade patienter är förekomsten 2,1–7,8 procent [17]. Hos homosexuella män nämns siffror på upp till 50 procent [18]. *B pilosicoli* har återfunnits hos människa, apa, punggråtta, hund, svin, fåglar och gnagare och har associerats till diarréer hos alla [2]. *B aalborgi* har beskrivits hos enbart människa, primater och punggråtta [2]. Fynd av *B pilosicoli* har rapporterats från hela världen, främst från Asien, Australien och Afrika, medan *B aal-*

SAMMANFATTAT

Våra kliniska erfarenheter, även om de är begränsade, ger stöd för hypotesen att *Brachyspira aalborgi* kan orsaka tarmsymtom, åtminstone hos barn.

För kliniker och patologer kan det vara av värde att känna till detta, eftersom kolonspiroketos är behandlingsbart med antibiotika – i första hand med metronidazol.

TABELL I. Fallbeskrivningar. IBD = inflammatory bowel disease, HP = *Helicobacter pylori*, AFP = alfafetoprotein, EM= elektronmikroskopi.

Patientnr	Kön och ålder, år	Symtom och gastrointestinala fynd	Histologiska fynd, inflammation i kolon (+/-)	Immun-histokemi ¹	Behandling	Behandlingsresultat	Kontrollskopi
1	K/5	Diarré i flera år, rektala blödningar	Uttalad spiroketos, lindrig inflammation	+	Klarytromycin	Bra	Inga spiroketer, ua
2	M/7	Diarré i 1,5 år, buksmärtor, gastro-esofageal reflux	Uttalad spiroketos, lindrig inflammation	+	Doxycyklin	Bättre	Inga spiroketer, ua
3	K/4	Rektala blödningar, buksmärtor, juvenil polypos, misstänkt IBD	Uttalad spiroketos, inflammation	+	Klarytromycin	Bra	Inga spiroketer, utläkt IBD
4	K/10	Diarré, rektala blödningar	Uttalad spiroketos, lindrig inflammation	+	Klarytromycin	Bra	Inga spiroketer, ua
5	M/13	Buksmärtor, vikt-nedgång och illamående, HP-gastrit, patologiskt AFP	Uttalad spiroketos, lindrig inflammation, EM visar spiroketer intracellulärt	+	Klarytromycin + metronidazol	Bra	Ej utförd
6	K/15	Rektala blödningar, buksmärtor	Fokal spiroketos, ingen inflammation	+	Klarytromycin	Bättre	Ej utförd
7	M/14	Inga symtom, kontroll av tidigare kolit	Uttalad spiroketos, utläkt kolit	+	Ingen	Ej aktuellt	Ej utförd
8	M/6	Tenesmer	Uttalad spiroketos, ingen inflammation	+	Metronidazol	Ej bättre	Inga spiroketer, ua
9	M/1,5	Slemmiga avföringar, viktstagnation	Uttalad spiroketos, ingen inflammation	+	Ingen	Bra	Ej utförd
10	M/11	Mb Crohn i terminala ileum och ileocekalvalv	Uttalad spiroketos, Mb Crohn	Ej utförd	Ingen	Ej aktuellt	Ej utförd
11	M/7	Buksmärtor, rektala blödningar, knäsmärtor, lätt ALAT-stegring	Uttalad spiroketos, lindrig inflammation	Ej utförd	Klarytromycin	Bättre, normalt ALAT	Inga spiroketer, lindrig inflammation
12	M/8	Mb Crohn i tunntarm	Uttalad spiroketos i kolon utan inflammation	Ej utförd	Ingen	Ej aktuellt	Inga spiroketer, ua
13	K/16	Buksmärtor, trängningar	Ventrikululcus i utläkning, uttalad spiroketos, ingen inflammation	+	Metronidazol	Bra	Ej utförd
14	K/12	Flanksmärtor, mjukdelstumör	Uttalad spiroketos, ingen inflammation	+	Metronidazol	Ej bättre	Ej utförd
15	M/8	Rektala blödningar, buksmärtor, rektalpolyp	Uttalad spiroketos, lindrig inflammation	Ej utförd	Klarytromycin	Bra	Ej utförd
16	K/14	HP-gastrit, buksmärtor, colon irritabile	Uttalad spiroketos, ingen inflammation	Ej utförd	Metronidazol	Ej bättre	Inga spiroketer, ua

¹ Antikroppar mot *Brachyspira aalborgi* analyserat på kolonslemhinnan.

borgi mest har beskrivits i Västeuropa. Smitta sker sannolikt via förorenat vatten och från djur för *B pilosicoli* del. För *B aalborgi* är smittvägen okänd. Ett eventuellt samband med samtidig *Helicobacter*-infektion har uppmärksamats av Duhamel [19].

Diagnostik

Diagnostik av kolonspiroketos sker främst genom mikroskopi, där man ser spiroketerna som ett basofilt »borstbräm« ovanpå enterocyternas mikrovilli. Detta är synligt med hematoxylin-eosinfärgning, men är betydligt lättare att se med Giemsa-, Grocott-, Warthin-Starry- eller MacManus-färgning. *B aalborgi* kan identifieras med hjälp av immunhistokemi med specifika antikroppar [20]. Vid elektronmikroskopi ses spiroketerna som 1,5–4,5 µm långa strukturer med en diameter på 0,2 µm, oftast fästa vertikalt på enterocytytan. Under de senaste åren har

PCR och in situ-hybridiseringsmetoder utvecklats för *B aalborgi*, och dessa har även framodlats från både kolonslemhinna och feces [9, 14, 20, 21].

Pediatriska erfarenheter

Vi har tidigare rapporterat åtta patienter, som här redovisas med APMIS godkännande [11]. Till dessa har tillkommit åtta nya fall. Insamling av data har skett genom personlig förfrågan bland kolleger och har inte varit utplagd som en klinisk studie. Klinik, histologi och behandling återges i Tabell I och mikroskopiska bilder i Figur 1. Av 16 patienter behandlades sju framgångsrikt med antibiotika, tre med vissa förbättringar, men inte total besvärsfrihet, och hos tre noterades ingen skillnad. Tre patienter fick ingen behandling.

I litteraturen har främst metronidazol använts med påvisad

eradikering av spiroketer. Våra patienter behandlades lika ofta med klarytromycin. *Brachyspira* isolerade från människa är mycket svårödlade, och in vitro-försök med antibiotika finns endast utförda mot *B pilosicoli* [22]. Man kunde påvisa känslighet för metronidazol, medan klarytromycin inte ingick i testen. På elva av 16 kolonbiopsier utfördes immunhistokemisk färgning, och i samtliga dessa fall kunde *Brachyspira aalborgi* påvisas med specifika antikroppar.

En av dessa elva patienter (nr 5, Tabell I) genomgick på grund av förhöjt α -fetoprotein även en leverbiopsi, där histologin var normal, men spiroketer påvisades vid elektronmikroskopi inne i levercellerna. I kolonepitelet hittades spiroketer inte enbart på ytan utan även inne i cytoplasma. Denne pojke hade dock kraftigt förhöjd Borreliaserologi av både IgM- och IgG-typ vid upprepade blodprovstagningar. I likvor var cytologi och serologi negativa. Tyvärr fanns inget leverbiopsimaterial kvar från patienten för närmare artbestämning.

Humanpatogen eller inte?

Tio av 13 patienter förbättrades efter behandling med antibiotika, vilket inte bevisar men ger stöd för hypotesen att *Brachyspira aalborgi* kan vara humanpatogena. Intestinala spiroketer i levern har tidigare beskrivits i en fallrapport hos en aidspatient [23]. Vår patient (nr 5) liksom de övriga 15 hade ingen påvisad immundefekt. Han var dock den ende där spiroketer kunde påvisas inne i enterocyternas cytoplasma. Hepatit orsakad av *Borrelia* finns beskriven, och detta är också en möjlig förklaring till vårt fynd [24].

Man kan tänka sig flera olika mekanismer som förklaring till den divergerande uppfattningen om spiroketer är patogena eller inte. Det kan röra sig om olika typer av spiroketer. Först på senare tid har man kunnat skilja på *B pilosicoli* och *B aalborgi*, och flera olika stammar av *B aalborgi* har beskrivits [25]. Spiroketer behöver inte vara obligat men kan vara potentiellt patogena, såsom exempelvis streptokocker och *Helicobacter pylori*, som kan förekomma utan att framkalla sjukdom men också är kända orsaker till tonsillit respektive magsår.

Det är inte mer än drygt 20 år sedan som *H pylori* beskrevs som tillfälliga fynd i ventrikeln utan patologisk betydelse, en

uppfattning som 2005 års Nobelpristagare, Warren och Marshall, ändrade på.

Mängden av spiroketer och deras utbredning kan vara avgörande. Tänkbara sjukdomsframkallande mekanismer är att spiroketer fungerar som en barriär och orsakar störningar i tjocktarmens resorption av vätska [26]. Vissa *Brachyspira* kan vara mer invasiva och en möjlighet är att infektionen genom invasion av Schwann-celler påverkar tarmmotiliteten [13].

Även om spiroketer har hittats hos patienter med samtidig inflammatorisk tarmsjukdom och isolerade tarmpolyper betyder det inte nödvändigtvis att dessa är tillfälliga fynd. Det finns stöd för att bakterieepitoper kan starta och/eller aggraver immunologiska processer [27, 28]. Streptokocker kan exempelvis indirekt orsaka reaktiv artrit eller glomerulonefrit.

Det individuella svaret mot spiroketer kan också vara avgörande. Studier av *Borrelia burgdorferi*-infektioner hos asymtomatiska individer talar för att ett kraftigt Th 1-svar utrotar spiroketerna och att ett avvikande immunsvaret kan förklara varför bara vissa utvecklar sjukdom [29]. Även om detta inte har studerats vid *Brachyspira*-infektioner kan liknande mekanismer vara möjliga.

Konklusion

Vår fallpresentation kan inte visa om *Brachyspira aalborgi* utgör en humanpatogen eller om »human kolonspiroketos« är ett sjukdomstillstånd. För det krävs bättre och enklare diagnostiska metoder men framför allt större prospektiva epidemiologiska studier. Syftet med denna artikel är först och främst att informera om förekomsten av intestinala spiroketer. I dag känner många läkare inte till *Brachyspira*-infektioner och deras eventuella betydelse, och många patologer noterar inte fyndet av spiroketer på kolonslemhinnan. Även i vårt material finns exempel på att förekomst av spiroketer inte har beaktats.

För att öka klinikers och patologers kunskap om deras förekomst och betydelse föreslår vi därför att man vid rektoskopi frågar efter förekomst av spiroketer.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Harland WA, Lee FD. Intestinal spirochaetosis. *BMJ*. 1967;3:718-9.
- Duhamel GE. Comparative pathology and pathogenesis of naturally acquired and experimentally induced colonic spirochetosis. *Anim Health Res Rev*. 2001;2:3-17.
- Lee FD, Kraszewski A, Gordon J, Howie JG, McSeveney D, Harland WA. Intestinal spirochaetosis. *Gut*. 1971;12:126-33.
- Nielsen RH, Orholm M, Pedersen JO, Hovind-Hougen K, Teglbjaerg PS, Thaysen EH. Colorectal spirochetosis: clinical significance of the infestation. *Gastroenterol*. 1983;85:62-7.
- Rodgers FG, Rodgers C, Shelton AP, Hawkey CJ. Proposed pathogenic mechanism for the diarrhoea associated with human intestinal spirochetosis. *Am J Clin Pathol*. 1986;86:879-82.
- Crucioli V, Busuttill A. Human intestinal spirochaetosis. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1981;70:177-9.
- Brooke CJ, Riley TV, Hampson DJ. Comparison of prevalence and risk factors for faecal carriage of the intestinal spirochaetes *Brachyspira aalborgi* and *Brachyspira pilosicoli* in four Australian populations. *Epidemiol Infect*. 2006;134:627-34.
- Hovind-Hougen K, Birch-Andersen A, Henrik-Nielsen R, Orholm M, Pedersen JO, Teglbjaerg PS, et al. Intestinal spirochetosis: morphological characterization and cultivation of the spirochete *Brachyspira aalborgi* gen. nov., sp. nov. *J Clin Microbiol*. 1982;16:1127-36.
- Padmanabhan V, Dahlström J, Maxwell L, Kaye G, Clarke A, Barratt PJ. Invasive intestinal spirochetosis: a report of three cases. *Pathology*. 1996;28:283-6.
- Marthinsen L, Willén R, Carlén B, Lindberg E, Värendh G. Intestinal spirochetosis in eight pediatric patients from Southern Sweden. *APMIS*. 2002;110:571-9.
- Gebbers JO, Ferguson DJ, Mason C, Kelly P, Jewell DP. Spirochaetosis of the human rectum associated with an intraepithelial mast cell and IgE plasma cell response. *Gut*. 1987;28:588-93.
- Antonakopoulos G, Newman J, Wilkinsson M. Intestinal spirochaetosis: an electron microscopic study of an unusual case. *Histopathology*. 1982;6:477-88.
- Lee JI, Hampson DJ. Intestinal spirochaetes colonizing aborigines from communities in the remote north of Western Australia. *Epidemiol Infect*. 1992;109:133-41.
- Gebbers JO, Laissue JA. Durchfall infolge seltener Kollitiden: mikroskopische (lymphozytäre, kollagene) Kollitiden sowie Spirochätose. *Schweiz Med Wochenschr*. 1994;124:1852-61.
- McMillan A, Lee FD. Sigmoidoscopic and microscopic appearance of the rectal mucosa in homosexual men. *Gut*. 1981;22:1035-41.
- Duhamel GE, Stryker CJ, Lu G, Wong VJ, Tarara RP. Colonic spirochetosis of colony-raised rhesus macaques associated with *Brachyspira* and *Helicobacter*. *Anaerobe*. 2003;9:45-55.
- Kraaz W, Pettersson B, Thunberg U, Engstrand L, Fellström C. *Brachyspira aalborgi* infection diagnosed by culture and 16S ribosomal DNA sequencing using human colonic biopsy specimens. *J Clin Microbiol*. 2000;38:3555-60.
- Brooke CJ, Riley TV, Hampson DJ. Evaluation of selective media for the isolation of *brachyspira* from human faeces. *J Med Microbiol*. 2003;52:509-13.
- Kostman JR, Patel M, Catalano E, Camacho J, Hoffpauir J, DiNubile MJ. Invasive colitis and hepatitis due to previously uncharacterized spirochetes in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 1995;21:1159-65.
- Goellner MH, Agger WA, Burgess JH, Duray PH. Hepatitis due to recurrent Lyme disease. *Ann Intern Med*. 1988;108:707-8.

