

*Kliniske symptomer gennemgås ved bakteriel gastroenterit, patogenese, epidemiologi, zoonoser, salmonella, shigella, campylobakter, yersinia, clostridium, stap. aureus, behandling, forebyggelse.*

*Schaecter: kap. 16, 17, 73*

---

### **Kap 16 Enteric Bacteria: Secretory Diarrhea**

Diarré er faktisk en af årsagerne til sygelighed og dødelighed blandt børn i udviklingslande. Der dør ca. 5 millioner om året. Normalt får et barn diarré måske 1-2 gange om året hvorimod i udviklingslande kan de få diarré op til 10 gange eller mere. De fleste lider i forvejen af livstruende dehydreringen.

Enteriske bakterier forårsager vandige diarré. De er medlemmer af gram-negative stave enterobakterier, mens nogle andre er af Vibrionaceae. I enterobakterier inkluderes både de almindelige bakterier fra normale tarmflora og de patogene. Vibrionaceae inkluderer ligeledes apatogene som patogene. Bakterier fra begge grupper kan forårsage diverse sygdomme såsom diarré, sepsis, infektioner i luftveje og meningitis.

I mavetarmkanalen binder de sig til epithelial celler via pili (fimbriae) eller overfladiske adhæsin. De laver toxiner, der reducerer natrium absorption og øger klorid sekretion (tab af elektrolytter og væske) gennem interstinale celler i tyndtarmen, hvilket leder til vandige diarré.

Et af eksempler er kholera, der kan forårsage en fatal dehydrering i flere timer hos børnene.

Diarré under rejsen er en mild for diarré, der ofte normalt rammer de voksne.

Hvis der går infektion i det i mavetarmkanalen, kan det medføre vævsskade eller inflammation og forårsage blodige diarré eller dysenteri.

De mest almindelige bakterier er E. Coli, Shigella sonnei og Salmonella. Af vira kan der nævnes rotavirus, og af svampe Giardia, Cryptosporidium og Cyclospora.

*Cholera* er forårsaget af *Vibrio cholera*, et medlem af Vibrionaceae. En serotype, V. Cholera O1 har været ansvarlig for mange epidemier i Indien gennem århundrede, og de 2 sidste århundrede for globale pandemier. Den indeholder lipopolysakkarid (LPS) antigen der tilhører O1.

I modsætning til V. Cholera, der ikke er medlem af mavetarmflora, er E.coli er almindelig fakultativ anaerobe bakterie i normal mavetarmkanalen. E.coli er ikke virulent og forårsager ikke normalt infektionen. Der er mange spor af E.coli, både apatogene og patogene. Der findes mindst 5 forskellige grupper af E.coli der er kendt for at forårsage diarré. Man kan skelne mellem de forskellige spore ved at kigge på antigenisk aktivitet af O antigen af den ydre membran lipopolysakkarid. Der er 173 forskellige E.coli O antigen. Disse O antigen er associerede med 60 forskellige H antigen, resulterende talrige kombinationer. Ved at bestemme de forskellige kombinationer kan man identificere de diverse virulente kloner.

Smittet foregår via fæcel-oral rute gennem kontaminereret mad og vand. Ruten kan også gå via , håndkontakt, fluer eller via seksuel omgang.

Cholera har flere mekanismer, som den kan bruge til at nå epithelial overflade i tyndtarmen og binder til den ved hjælp af toxin coregulerede pilus (TCP), som binder sig til receptorer i mucosa. De har flagella der gør dem meget aktive og de producerer en protease, der kan hydrolysere mucus.

Efter koloniseringen kan cholera begynde at formere sig. Dens toxin er et protein, der består af A-subunits og 5 B-subunits. B-units binder til receptoren, GM1 gangliosid, på overfladen, og A-units trænger ind i enterocytten og inaktiverer det regulerende G-protein, som er med til at omdanne adenylatcyklase fra aktiv til inaktiv tilstand. Resultat er en persisterende aktivering af intracellulær adenylatcyklase, som stimulerer omdannelsen af adenosintrifosfat (ATP) til cyklisk adenosinmonofosfat (AMP), som ophobes ved cellemembranen. E. coli producerer også en toxin der binder sig til guanylate cyklase og øger cGMP. Både mAMP og cGMP er med til at reducere natirum absorption og øger klorid sekretion, der ved osmose trækker vandet med sig, førende til diarre.

E.coli producerer toxiner, LT og ST. LT er identisk med cholera toxin og også øger aktivitet af adenylyl cyklase, øget cAMP, førende til diarre. ST aktiverer guanylate cyklase, og mGMP øges, der virker fuldstændig på samme måde som LT og cholera toxin.

I begge tilfælde ser man ikke nogen synlige skade, ingen hvide eller røde blodlegemer og der ses ingen inflammatoriske processer i tarmvæggen.

Enteropatogen E.coli (EPEC) kommer fra en af de små gruppe af specifikke serotyper, der er kendt for at forårsage diarre hos nyfødte. Den er en gram-negativ bakterie patogen. Diarren resulterer i forstyrrelse i mikrovilli og ændring i cellulære signalering processer af en speciel mekanisme, type III sekretionssystem.

Bakterien binder sig til epithelial celle via en pilus (BfpA) og type III sekretionsystemet danner bro til cellen, hvor den sender membranreceptor protein, Tir, og andre effektorer til cellen. Bakterien producerer også et protein, intimin, og adhærer sig på celleoverfladen ved at binde sig til Tir receptorer. Det medfører en rearrangement af cytoskeleton i cellen og forstyrrelse af epithelial tight junctions der resulterer i intestinal permeabilitet førende til diarre.

EPEC er nært beslægtet med enterohæmoragisk E.coli (EHEC), som forårsager alvorlig blodig diarre. Begge patogener nedbryder cellens aktin cytoskeleton, hvilket medfører en omlægning af cytoskeletal komponenter i en karakteristisk struktur, de er knuttet samt effacing (A/E) læsion, eller pedestal. Spidsen af pedestal er en bakteriel protein, Tir, som udskilles fra bakterien i cellens plasmamembranen, hvor det fungerer som receptor for en bakteriel ydre membran protein, intimin. Levering af EPEC Tir til cellen resulterer i sin tyrosin fosforylering, mens EHEC Tir ikke tyrosin fosforyleres.

Behandlingen findes i form af oral rehydrering bestående af sukker, salt og vand. Man behøver ikke give antibiotika, da infektionen aftager af sig selv, så længe patienter er velhydreret og er ikke ved at gå i chok. Samtidigt skal fæcel-oral rute afbrydes for at forebygge spredning.

### **Kap 17 Invasive and Tissue-Damaging Enteric Bacterial Pathogens: Bloody Diarrhea and Dysentery**

Invasive enterisk patogene forårsager strukturelt vævsskade i den distale del af tarmen, især i tyktarmen. Disse bakterier er så farlige, at de kan give blodige diarre eller dysenteri. Dysentery er karakteriseret ved hyppige afføringer, nogle gange helt op til 30 pr. dag, der indeholder små mængder af blod, slimhinde og pus. Af andre symptomer kan der nævnes mavekramper og smerter.

Disse infektioner kræver ofte behandling med antibiotika. I udviklingslande kan det være et problem at skaffe antibiotisk behandling, enten fordi man har udviklet resistens for de traditionale antibiotika, eller de nye er alt for dyre. Rehydreringen ved dysenteri har kun meget lidt effekt.

### *Shigella*

*Shigella* er en prototypisk invasiv patogen, der er tæt relateret til enteroinvasiv *E.coli* (EIEC). Af andre bakterier kan der nævnes *Salmonella* og enterohæmorrhagisk *E.coli* (EHEC).

*Shigella* er årsag til dysenteri. Børn under 5 år er 10 gange hyppigere udsat for infektion med *shigella* end resten af befolkning.

*Shigella* består af 4 slags grupper, der er serologisk forskellige ved O antigen på deres lipopolysakkarid (LPS). De kaldes:

- *S. dysenteriae*
- *S. flexneri*
- *S. boydii*
- *S. sonnei*

Hver gruppe deles yderligere i subgrupper. *S. dysenteriae* er mest potent i de udviklingslande, mens *S. sonnei* er den milde form i industrilandene. *Shigella* kan ikke skelnes fra *E.coli* ved DNA hybridization og er faktisk differentierede patogen klon af *E.coli*.

Smitte foregår altid fra person til person eller transmission gennem mad og vand kontamineret af bakterier. For at forårsage infektion skal der bare få hundrede til tusind bakterier til *shigella* infektion.

*Shigella* er relative syrer resistente. De tilpasser hurtigt i surt miljø, fordi de besidder global regulatorisk system af gener, hvor ekspresion kræver en sigma faktor af RNA polymerase (*RpoS*), der er lavet kun i stationær fase af vækst. Dog kan de ikke invadere celler i surt miljø. Når de når til tyndtarmen, begynder de at vokse igen og de kan invadere celler.

*Shigella* har ingen flagella og er immobile. De når i epithelial overflade af en ukendt mekanisme. De kan ikke invadere epithelial celler. De træder derfor ind i M-celler, antigen markerende celler, der ligger over lymfoid follikler i tarmen. Invasion af M-celler og senere invasion af epithelial celler sker pga. invasion plasmid antigen (Ipa protein) leveret af type III sekretions system.

Bakterien bliver frigivet i lamina propria, hvor de bliver mødt af makrofager. Makrofager frigør interleukin-1 og forårsager inflammatoriske respons med rekruttering af neutrofile. Denne initial inflammatorisk respons medfører senere frigivelse af proinflammatoriske cytokiner og er essentiel for at forårsage sygdommen.

Der rearrangeres aktin cytoskeleton af type III sekretions system. Inden i cytoplasmaet undgår de fagosomal vesikel ved hjælp af et protein der medfører lysis af fagosomal's membranen. De begynder at formere her i cytoplasmaet. Mens de formerer sig, danner de et protein benævnt IcaA ved en af polerne. IcaA inducerer polymerization af aktin og ved hjælp af den projektere den ind i nabocellen. Membranen lyses, og bakterien er frigivet ind i cytoplasmaet hos den ny celle. På den måde spredningen foregår fra celle-celle uden at træde ud i lumen igen eller ekstracellulært.

Samme mekanisme bruger også den gram-positive patogen *Listeria monocytogenes* (findes i fødevarer, forårsager aborter, sepsis og meningitis).

Når disse celler dør og falder af, medfører det læsion på overfladen af tarmen eller ulcer. Neutrofile, der blev rekrutteret ved inflammatoriske respons, bliver udskilt med fæces.

Fæces med blod og pus og smerter er karakteristisk for shigella dysenteri.

Bakteriæmi kan kun forekomme hvis det drejer sig om *S.dysenteriae* type 1 infektion. Bakteriæmi ses kun hos nyfødte der er undernærret i udviklingslande med ringe immunforsvaret.

*S.dysenteriae* type 1 producerer shiga toxin, en cytokin, der dræber intestinal epithelial og endothelial celler. Den virker på ribosomal enheder, og stopper protein syntese. Den har 2 effekter:

- Den rammer natrium-absorberende villus celler og dermed reducere absorption af natrium
- Den har effekter på slimhinden der fører til blodig diarre.

*S.flexneri* kan også forårsage dysenteri og blodig diarre, selvom den mangler genet for shiga toxin. *S. sonnei* er den mild for infektion, og kan ligne infektioner med EPEC eller rotavirus.

Diagnosen kan stilles ved at dyrke bakterier. Tilstedeværelset af leukocytter er en vigtig indikator for en invasiv patogen, og deres fund giver brugbare information, når diagnosen skal stilles. Andre metoder kan bruges som DNA probe eller PCR

Shigella forårsager normalt ikke dehydreringen, derfor er det meget sjældent at der er brug for IV hydreringen. Oral rehydrering plejer at være nok ved milde tilfælde af dehydrering. I meget tilfælde med blodig diarre eller dysenteri og feber kan antibiotisk behandling have gavnlig effekt.

Der er dog et stort problem i udviklingslande, hvor der er udviklet antibiotisk resistens mod multiresistant *S.dysenteriae* type 1. Der er ikke adgang til nye antibiotika enten pga. prisen eller de ikke har dem. Det mest effektivt antibiotikum er fluoroquinolones, dog er resistens mod den på vej. Nogle  $\beta$ -lactam og cephalosporiner er også effektive. Der er foreløbigt ingen vaccine mod shigella, men der forskes intensivt.

#### *Enterohæmorrhagic E.coli*

EHEC spor er en af *E.coli* serotyper der kan forårsage karakteristisk afebrilia og blodig diarre kendt som hæmorrhagisk colitis. Den mest almindelig serotype er O157:H7. Den kan give en komplikation, HUS, hæmolytisk Uræmisk Syndrom, som kan være dødelig. Den er karakteriseret ved akut nyresvigt (*uræmi*), samt mangel på røde blodlegemer og blodplader (*trombocytopeni*). Sygdommen påvirker blodets evne til at størkne og kan give nyreskader, blodmangel og feber, samt påvirke centralnervesystemet. Særligt børn er udsat for at udvikle HUS. Sygdommen udvikles 5-10 dage efter diarréstart.

EHEC producerer også et par toxiner der deler samme enzymatisk specificitet og bindingssite som shiga toxin af *S.dysenteriae* type 1.

*E.coli* O157:H7 forårsager infektioner som zoonotiske bakterier der overføres fra dyr til mennesker.

*E.coli* O157:H7 forekommer i hakket oksekød, burgere og rå mælk. Opstår i varmebehandlede produkter, som opbevares i længere tid på køl. *E.coli* O157:H7 smitter sandsynligvis mennesker gennem oksekød. I

USA har der været en del sygdomstilfælde med E.coli O157:H7 i borgere og hakket kød, fordi det ikke var gennemstegt, men bakterien kan også forekomme i mælk, som ikke er pasteuriseret ordentligt.

Andre zoonotiske bakterier der kan forårsage infektioner er Salmonella, Campylobacter Jejuni eller mindre forekommende Yersinia enterocolitica.

Når den engang har passeret ventriklen (bakterien synes at være syreresistent), koloniserer EHEC i den terminale del af tarmen, hvor de formerer sig. EHEC besidder samme slags gener som EPEC og medierer rearrangement af cytoskeleton og aktin, hvilket medfører en omlægning af cytoskeletal komponenter i en karakteristisk struktur, de er knyttet samt effacing læsion eller pedestal.

En af de største komplikationer (5 % af kliniske sager) der opstår ved EHEC er skade på de små blodkar. Det sker hovedsageligt i renal glomeruli hos små børn resulterende HUS.

Der er estimeret af ca. 5-10 % dør af HUS, og andre skal enten have dialyse behandling eller nyretransplantation.

Diagnosen stilles ved at lave PCR eller enzym immunoassay. Af behandlingen prøver man at behandle komplikationerne f.eks. at give dialyse og væsketerapi

### *Salmonella*

Der er 4 kliniske syndromer der er tilknyttet Salmonella:

- Gastroenteritis: kvalme, opkastning og diarre forårsaget af *S.enterica*
- Fæcel infektion af vaskulær endothelium forårsaget af serovars *Choleraesuis* og *Typhimurium*
- Infektion i organ system: osteomyelitis hos patienter med seglcelle anæmi.
- Tyfoid feber forårsaget af *S.typhi* og *S.paratyphi A og B*

Der findes mere end 2300 serologiske variationer (serovars) og antallet er voksende. De kan undergå rekombination af deres gener, genduplikation, punktmutation mm.

Tyfoid feber forårsaget af *S.typhi* og *S.paratyphi* i modsætning til andre Salmonella kan kun inficere mennesker og smitten kommer derfor altid fra et menneske til andet. Smitten kan overføres gennem fødevarer som kyllingmad, æg og mejeriprodukter og forurenede drikkevand, både fra en syg, men også fra en person, der bærer bakterien uden at han/hun har symptomer. I nogle tilfælde kan en smittet blive kronisk bærer af sygdommen og vil således altid typhi-bakterier gennem afføringen.

Salmonella er endnu mere syre sensitive end shigella. Så den rammer mest dem, der enten producerer lidt mavesyre eller slet ikke. Der skal relative store mængder bakterier til individer med normal mavesyre produktion, før man kan få infektion (10 millioner til 100 millioner bakterier).

I tarmen er mekanismen samme som hos shigella. De kan træde ind i M celler og apikal membran af epithelial celler. Der sker en rearrangement af cytoskeleton der medfører optagelse af bakterien i vesikler. Men i modsætning til shigella forbliver salmonella i vesikler og bevæger sig hen mod basale membranen, hvor den bliver frigivet til lamina propria. Det betyder at epithelial celler i tarmen er ikke hovedstedet for formation men mere en barriere for krydsning gennem celler. Efter lamina propria kan de træde ind i

blodbanen, og man vil derfor kunne bloddyrke dem. De forårsager normalt ikke bakteræmi, da de hurtigt bliver fagocyteret af fagocytter. Undtagen nogle serovars som *Typhimurium* der kan give sepsis.

Det der er specielt ved tyfus er deres evne til at overleve og vokse inden i fagocytter. Det er associeret med en anden type III sekretionssystem kodet for en patogenisk island kaldet SPI2. Spredningen af bakterien klinisk foregår stille, dvs. uden symptomer. Når bakterier når en tærskel, frigives de til blodbanen og forårsager infektionen. Uden behandlingen kan man have feber op til 4-8 uger. Infektionen invaderer gladeblæren, nyrer og reinvaderer tarmen for at nå Peyer patches.

Interaktion mellem salmonella og epithelial celler aktiverer den inflammatoriske respons og resulterer i vævsskade i mavetarmkanalen. Der induceres produktion af inflammatoriske cytokin, interleukin 8, ledende til lokal leukocyt infiltration (migration af neutrofile).

Ved klassisk tyfus er symptomerne meget karakteristiske, og diagnosen kan stilles ud fra sygdomsbilledet. Endelig diagnose fås ved fremdyrkning af Tyfus-bakterier fra blod-, fæces- eller urinprøver eller fra andet relevant prøvemateriale.

### **Kap 73 Zoonoser**

Zoonoser er normalt en infektion der findes hos dyr, men kan transmitteret til mennesker. Det gælder både vira, bakterier, svampe, mycobakterier og parasitter. Der er 6 ruter, man kan blive smittet med en infektion fra dyret:

- Direkte kontakt
- Bid eller skrab fra dyret
- Inhalation
- Fordøjelse
- Fæcel-oral transmission
- Vector bid