

**MI-H19 Importerede sygdomme (Schaechter's kapitel 35, 47, 52, 55)**

*Infektioner der ikke normal kan erhverves ved ophold i Nordvesteuropa, men som er almindelige i andre dele af verden gennemgås. De fleste af de gennemgåede sygdomme vil kunne opfattes som "tropesygdomme". Klinisk billede samt betydningen af vektor, smittevej og geografisk lokalisering vil blive gennemgået. Følgende infektioner omtales: Plasmodium, Trypanosoma, Leishmania, Filariasis, Schistosoma, hageorm, Echinococcus, Histoplasma, Coccidioides og Rabies.*

---

**Kap 35 Rabies**

Rabies eller hundegalskab er en klassisk zoonose. Det vil sige en sygdom der smitter direkte fra dyr til dyr og fra dyr til mennesker. Den er forårsaget af en rabiesvirus, transmitteres via et bid fra nogle vilde inficerede dyr. Hovedsageligt er det hundene der har infektionen i udviklingslande. Af andre dyr kan der nævnes kvæg, flagermus, hvor virus gør den aggressive. I Danmark er sygdommen kun fundet hos flagermus.

Fra bidet spredes infektionen via perifere nerver til centralnervesystemet. Her replicerer den sig meget hurtigt og spredes til mange dele af hjernen. Virus kan derfra spredes videre til perifere steder via nervebanerne. Den udskilles i sputum. Når dyret bliver sygt, kan det finde på at bide mennesker, og mennesker smitter derfor ofte ved bid fra hunde. Inkubationstid kan variere fra 3 uger til 3 måneder fra smitte til symptomerne begynder at vise sig. I nogle tilfælde kan der gå op til flere år. Selvom man bliver bidt er det ikke sikkert at man bliver smittet.

Af symptomer ses der akut feber, hovedpine, øget muskeltonus, øget svedproduktion pga. påvirket autonome nervesystem, paralyse og hydrofobi. Der kan komme spasmer i spiserøret og det bliver vanskeligt at synke. Den ramte udvikler af samme grund en skræk for vand og bliver angst og hyperaktiv.

Rabies er en akut progressiv uhelbredelig encephalitis. De er meget lange i forhold til de andre vira, 80 nm lang og 75 nm i bredde. Virus indeholder kun 5 gener, der hver koder for et enkelt protein.

De er rod-formede, har en kappe, glycoprotein (G protein) og en matrix (M) protein under kappen og en helixal ribonucleoprotein eller nucleokapsid, hvor deri ligger usegmenteret enkelt-strengt RNA med nucleoprotein (N protein). Replicationsprocessen forekommer i cytoplasmaet hos de inficerede neuroner og resulterer i formation af mange virus-partikler. Mange af nucleokapsid akkumulerer i cytoplasmaet af neuroner til at forme inklusion, kaldet Negri legemer.

Negri legemer er måske den eneste tegn der kan diagnosticere rabies, men de er meget svært at finde. Ellers er det ud fra klinikken man henter information fra f.eks. feber, øget muskeltonus, hydrofobi (muskelkontraktion pga. synkning, forekommer ofte i forbindelse med lyden og synet af væske), neurologiske påvirkninger m.m..

Man finder neutraliserende antistoffer i serum 8-10 dage efter synlige encephalitis symptomer. Virus kan isoleres fra savlen vha. polymerase kæde reaktion test.

Den bedste måde at forhindre infektion på at behandle de inficerede hunde eller andre dyr med vaccination.

Der er gode muligheder for at komme infektionen, da der er så lang inkubationstid. Behandlingen består af 3 trin:

- Lokal sårpleje for at undgå betændelse
- Passiv administration af antistoffer (antiserum eller rabies immunoglobulin)
- Vaccination (en serie af 4 doser, doseres intramuskulært i m. deltoid)

Rabies findes spredt over alle fastlandsområder i Asien, Amerika og Afrika. Forebyggende vaccination gives før man har været udsat for smitte. Denne vaccination anbefales specielt til personer, der arbejder med dyr i lande med høj forekomst af rabies.

### Kap 47 Endemic Mycoses

Histoplasmose er en sygdom forårsaget af svampen histoplasmose kapsulatum, der primær påvirker lungerne.

H. kapsulatum vokser i jord og materiale forurenet med fugl og bat ekskrementerne. Svampen er blevet fundet i fjerkræhuset, grotter områder hvor flagermus huser. I menneskets temperatur omdannes den til gær. Histoplasmiasis er ikke smitsom, men er indgået ved indånding af sporer fra forstyrret jord eller guano.



Når H. kapsulatum træder ind i lungerne, omdannes den til skimmelsvamp. Skimmelsvampe bliver fagocyteret af makrofager og neutrofile, men drabet er problematisk.

Immunitet bliver medieret af CD4 T-celler og aktiverede makrofager. Efter T-celler bliver aktiveret, medfører det frigivelse af interferon- $\gamma$  og IL-2. Det aktiverer makrofagerne endnu mere, og de er i stand til at dræbe de indtracellulære gær. Processen tager dog flere uger, og i mellemtid organismen spreder sig lokalt gennem lymfesystemet og i makrofagerne gennem reticuloendothelial system.

Man har registreret reinfektioner med H- kapsulatum med høje inoculum, selvom immunitet er livslang. Kroniske histoplasmiasis kan forekomme med lignende symptomer fra tuberkulose, hvor der formes en granulomas med kaseøse nekrose og positiv hudtest for Histoplasma antigen.

De fleste individer viser ikke helt de store tegn på symptomer, eller måske virus inficerede lignende symptomer. Få kan udvise feber, rystelser, anorexia, tør hoste. Alvorligere infektioner kan forekomme med lymfadenopati, hepatosplenomegali og svære pneumonier.

Hvis individer ikke tilbydes behandlingen, dør de af deres symptomer.

Diagnosen stilles ved prøver taget fra sputum, blod eller inficerede organer. Vækst i in vitro kan tage op til 6 uger. Den kan også diagnosticeres ved påvisning af antigener i blod eller urinprøver ved ELISA eller PCR. Eller der kan også laves en test for antistoffer mod Histoplasma i blodet.

Behandling af Histoplasmiasis indebærer amphotericin B efterfulgt af oral Itraconazol. I milde tilfælde er det nok med Itraconazol. Hvis man har ingen symptomer, behøver man ikke behandling.

### *Blastomycosis*

Blastomyces dermatitidis er også en svamp der eksisterer i jord med ekskrementerne fra fugle og i mennesket ved 37 grader omdannet til gær. Smitten sker ved inhalation.

I lungerne kan den medføre pneumoni. For meste forårsager den læsioner på huden, hvilket er et resultat af hæmatogenous dissemination. Af andre symptomer ved svære tilfælde ser man feber, rystelser, tør hoste og anorexia. På røntgen billeder ses bilateral diffuse nodulære infiltrater.

Celle-medieret immunitet er vigtig i bekæmpelse af infektionen. I lungerne bliver den fagocyteret af makrofager og neutrofile.

Diagnosen stilles ved at fremdyrke organismen fra spyt, blod eller andre væv. Desværre tager væksten i in vitro flere uger. Hvis man kan se tyk-væggede gær, er diagnosen sikker.

Behandlingen er Itraconazol i ca. 6-12 måneder afhængig af tilstanden. I svære tilfælde skal der starte med amphotericin B, hvorefter ved stabiliseret tilstand skiftes over til Itraconazol.

### *Coccidioidomycosis*

Det er også en svamp, der er ikke temperatur afhængige, vokser som et mycelium i jorden og omdannes til spherule form i mennesket.

Sygdommen er som regel mild med influenza lignende symptomer og udslæt. Individer som gravide kvinder, mennesket med defekt immunforsvar, mørke mennesker kan udvikle svære og alvorlige sygdomme, der omfatter svær lungebetændelse, lunge nodules og spredning til hele kroppen. På huden kan den give sår og bylder til knogle læsioner, svær smerter, hjerteproblemer, urinvejs problemer, meningitis og evt. død.

Infektionen kan påvises ved mikroskopisk påvisning af celler i spyt, blod eller andet væv. Personale folk skal her virkelig passe på, da organismen er meget infektiøs.

Behandlingen er fluconazole Itraconazole og ved svære tilfælde er det amphotericin B.

## **Kap 52 blood and Tissue Protozoa**

Protozoer der inficerer blodet, forårsager anæmi ved at destruere de røde blodlegemer. Malaria og babesiosis er eksempler på infektioner i blodet forårsaget af protozoer.

Toxoplasmosis kan forårsage skader i øjnene, hjerne eller hjerte.

### *Malaria*

Malaria forekommer i tropiske egne i verden med ca. 200-300 millioner tilfælde om året. Ud af dem dør ca. 2-3 millioner om året. Det gælder især de små afrikanske børn. Der er 4 arter af plasmodium protozoer, der forårsager malaria:

- *P. falciparum* (ring-formet)
- *P. vivax*
- *P. ovale*
- *P. malariae*

Transmission sker via bid fra inficerede hunkøn anopheline myg, der fungerer som en vektor. Malaria kan blive transmitteret til mennesker 9 til 17 dage, efter myg har suget blod fra et andet inficeret menneske. Inficeret mennesket kan udvikle malaria symptomer efter 8 til 30 dage.

Når organismen bliver transmitteret med bidet, strømmer den til leveren og træder ind i leverceller inden for ½ time efter bidet. I de næste 8 til 14 dage formerer den sig i store antal. Når de er færdige med modningen (schizonts), træder de ud af leverceller igen, og ud i blodbanen invadere de røde blodlegemer (merozoiter). Nogle parasitter forbliver i leverceller som hypnozoites. I de røde blodlegemer deler de sig, og gennemgår modningen (trophozoites).

Efter 2-3 dage cellen brister og frigør de nydannede merozoiter, der inficerer de andre røde blodlegemer. En mindre del af merozoiter differentierer sig til seksuelle former, hankøn og hunkøn gametocytter. De bliver tages op af et hunkøn anopheles myg, hvor de i myggen fusionerer sig til diploid zygote. De invaderer myggens tarm hvor de udvikles til oocyst og producerer sporozoites. De migrerer til spytkirtlen og er nu klar til en ny cyklus, hvis de bliver frigivet i spyttet, når myggen bider igen.

De hver 4 arter har forskellige virulens. En af grundene er at de hver 4 arter foretrækker forskellige stadier af røde blodlegemer. *P. falciparum* kan invadere røde blodlegemer i alle stadier, og er den mest farlig. *P. vivax* foretrækker retikulocytter og yngre røde blodlegemer. *P. malariae* foretrækker ældre røde blodlegemer, mens *P. ovale* er identisk med *P. vivax*. Både *P. vivax* og *P. malaria* inficerer kun 1-2 % af røde blodlegemer og derfor forårsager kun lidt sygdom. *P. vivax* og *P. ovale* kan forblive i leverceller som hypnozoites i lang tid, og kan derfor forårsage relaps måneder eller år senere efter smitte.

Der er 2 konsekvenser ved malarias lokalisation i røde blodlegemer:

- Celler bliver mindre deforme. Milten kan genkende disse celler, og fjerne dem fra blodbanen. Derfor ser man også tit at milten er blevet forstørret pga. malaria.
- Røde blodlegemer med *P. falciparum* udvikler en knop lignende struktur på overflader indeholder parasit-deriveret protein, pfEMP-1. Dette protein sørger for binding af inficerede røde blodlegemer til receptorer (ICAM-1) på endothelium af venoler og kapillærer. Bindingen af disse hindrer blodgennemstrømningen, og dermed er inficerede røde blodlegemer beskyttet mod gennemstrømningen gennem milten og blive destrueret. Obstruktionen af blodstrømningen har patologisk konsekvenser for kroppen.

Symptomer på malaria er feber, rystelser og anæmi pga. lysis af røde blodlegemer og frigørelse af nye merozoiter. Makrofagerne bliver stimuleret og frigør TNF og IL-1 førende til pludseligt rystelser og feber.

Immunsystemet spiller kun en lille rolle i forbindelse med bekæmpelse af malaria.

Man stiller diagnose ved at analysere malaria i mikroskopi med Geimsa-farvningen. Man behandler malaria med antimalarial behandling f.eks. quinin.

#### *Babesia species*

De er også parasitter der forårsager infektionen ved at inficere røde blodlegemer (ingen mellemstation i leveren) og genererer feber ved frigivelse af nye parasitter dannet ved binære fission (aseksuel). Den mest kendte art er *Babesia microti*, der forekommer i samme steder hvor der findes lymfe sygdommen forårsaget *Borrelia burgdorferi*, da begge inficerer samme dyr, den hvide mus, og transmitterer til mennesker af samme skovflåte.

Infektionen er svært at diagnosticere, fordi den ikke er specifik. Individuer har forkølelses-lignende symptomer, feber, rystelser, svedtendens, ondt i muskler og svaghed. Infektionen er normal mild, men hvis det er individer med fjernet milt, der får den, kan infektionen være meget svær. Ligesom i malaria, er milten med til at fjerne røde blodlegemer inficerede med *Babesia* fra cirkulationen.

Diagnosen stilles på samme måde som med malaria, med mikroskopi med Geimsa-farvningen. De ses som små ringe, ofte i tetraeder. Ring-formen kan få en til at tro at det er *P. falciparum*. Det er vigtigt at man kan skelne mellem de to parasitter, da de hver behandles på sin måde.

Behandlingen består af clindamycin og quininer.

### *Toxoplasma gondii*

Det er en meget normal infektion hos mennesker. Det er mindre end 1 % der får diagnose med toxoplasmosis. Patienter med nedsat immunforsvar kan have svære infektioner, især patienter med AIDS. Toxoplasmosis kan give 3 slags syndromer:

- Mononukleose lignende syndrom (ikke Epstein Barr virus og cytomegalovirus)
- Medfødt infektion under graviditet
- Infektion hos individer med nedsat immunforsvar.

Man kan erhverve infektion gennem uvelforberedt kød eller fæces af inficerede kat. I mavetarmkanalen penetrerer parasitten væggen af tyndtarmen, og invaderer blodstrømmen og disseminerer igennem hele kroppen inkl. hjerte og hjerne. I de første 4-6 uger prøver immunsystemet at kontrollere infektionen, men kan ikke eliminere infektionen. I stedet for træder parasitter ud i vævet i forskellige steder i kroppen og forbliver tavs. Med mindre individet får et nedsat immunforsvar ud i fremtiden, forbliver infektionen inaktiv.

I aktiv infektion fase har man fundet parasitter inden i makrofager.

Diagnosen stilles ofte ved at kigge på antistofferne, IgM, der er eleveret. Behandlingen er forskellig. Til AIDS patienter med neurologiske symptomer behandles med pyrimethamine og enten sulfadiazine eller clindamycin. Kvinder under graviditet bliver behandlet med spiramycin.

### *Leishmania species*

Leishmania arter udviser flere forskellige kliniske tegn, alt fra åbne hud sår til læsioner på leveren og knoglemarven sammen med feber, væggtab og anæmi. De forskellige arter er formentlige følsomme for de forskellige temperatur, og giver derfor forskellige symptomer.

Leishmania er små protozoer der tilhører flagellates, fordi de har en flagella noget af deres liv. Flagellaten er sat sammen en organel kaldet kinoplast, der ligesom mitokondrier har sin egen DNA. Protozoer bliver transmitteret via sandfluen, der kun findes i tropiske egne, derfor sjældent i USA og Europa.

Reservoirer for Leishmania er gravere, hunde og andre infektiøse dyr.

Efter den bliver injiceret i huden af sandfluen, transformeres den fra promastigote med flagellat til amastigote uden flagellat, da den er her mere i stand til at undgå immunrespons. Et protein på parasittens overflade binder sig til en komplement receptorer på makrofager og bliver fagocyteret. Leishmania stimulerer også makrofagerne til at frigive mindre superoxid og danner sin egen superoxid dismutase der beskytter dem fra den lidt superoxid produceret af makrofager. I makrofagerne differentierer parasitterne sig i non-flagellate form, kaldet amastigote. Efter fagosomen fusionerer med lysosomen, bliver amastigotes resistente for at blive dræbt af lysosomal enzymer. Samtidigt er de afhængige af lav pH af fagolysosomer for optagelse af ernæringen som glukose og proline.

Parasitten invaderer bagefter lymfocytiske celler. Når en uinficeret sandflue bider et inficeret mennesket, bliver amastigote overført til fluen, og de transformeres til promastigotes med flagellat og replicerer ind i tarmen af sandfluen.

Immunitet mod parasitten involverer celle-medierede mekanismer og induktion af interferon- $\gamma$ . Patienter med AIDS der mangler celle-medierede mekanismer, får mange Leishmania infektioner.

Det er noget svært at skelne mellem de forskellige arter hos Leishmania. Men man kan dyrke dem og analysere deres forskellige isoenzymer. PCR er også meget praktisk både for diagnosen og artbestemmelse. Der findes forskellige behandlinger alt afhængig af hvor læsionen findes. Til hud sår kan man give allopurinol.

#### *Trypanosoma cruzi*

T. cruzi giver Chages sygdommen. Man bliver smittet med et bid fra bug, når bug laver fæces ved bidet. Der opstår hævelse omkring vævet og lymfeknuder. De fleste individer udvikler kun feber, men ellers asymptomiske. De mindretal kan udvikle komplikationer flere år senere. Komplikationer kan være nerveskader i megaeosophagus, megacolon og i hjertemuskler, cardiomyopati.

Når individer klør efter bidet, parasitten kan endnu bedre trænge ned i huden og når til sidst blodbanen. Parasitten der er trypomastogote, transformeres til amastigote. De invaderer muskelceller og får dem til at bryde, og de invaderer også andre celler. Når de bliver taget op af en vektor, omdannes de til epimastigote under replikation og producerer flere trypomastigotes og klar til næste bid.

Der findes ingen effektiv behandling for patienter med sene komplikationer. I tidlig fase kan man give nifurtimox eller benznidazol.

#### *Trypanosoma brucei*

Denne infektion, African sleeping sickness, findes i Afrika og bliver også transmitteret fra spytkirtler af en flue til huden. I blodbanen replicerer parasitterne ved binær fission som trypomastigotes. Parasitten her har ikke amastigote eller promastigotes form som i Leishmania og Chages sygdommen. Individet kan udvikle feber og hævede lymfekirtler. Efter flere år senere parasitten invaderer CNS og inficerer det. Det betyder at infektionen starter med at være systematisk og senere bliver til encephalitis. Parasitterne bliver taget op af en vektor, hvor de replicerer sig i tarmen til epimastigotes og er nu klar til næste bid.

Parasitten undergår en del antigenisk variation for at undgå immunrespons. Behandlingen består diverse stoffer f.eks. eflornithine for systematisk stadie.

### **Kap 55 Tissue and Blood Helminths**

Orme kan forårsage flere forskellige sygdomme ved at etablere sig i dybe væv. Man kan erhverve dem enten via madvarer (uvelforberedt kød) eller via insektbidet. Skader opstår ofte pga. inflammation, der er forårsaget af immunrespons.

#### *Trichinella spiralis*

Det er en larve (rundorm), der kan være til stede i hjerte, muskulaturen, hjerne eller gastrointestinalkanalen og forårsage trichinosis. Individer er for det meste asymptomiske. Den findes i uvelforberedt svinekød. Få dage efter bliver larvaene frigjort fra orme, og de krydser gennem mucosa for at nå ud til intestinal lufesystemet og blodbanen, samtidigt de giver smerter og diarre under processen. Ud i muskulaturen danner de cyster og inducerer inflammationen. De forbliver i cyster derefter, hvor cysten senere calcificeres og dør.

### *Cysticercosis*

Infektionen forårsages af tapeorm kendt som echinococcosis. Smitten kommer af at man spiser uvelforberedt svinekød inficeret af parasitter. De penetrerer intestinalkanalen og træder ud i vævet hvor de danner cyster, hvori de kan udvikle sig. Cyster bliver ved at vokse pga. formeringen i flere år og på et tidspunkt brister cyster og indholdet ud i vævet inducerer inflammatoriske respons. Det sker måske ca. 10 år efter initial smitte, men symptomerne opstår først efter 50 år.

### *Schistosomes*

Det er en almindelig infektion, der forekommer i tropiske lande. Der findes 3 arter:

- *S. haematobium*
- *S. mansoni*
- *S. japonicum*

De findes i vandsnegle, der er deres mellemvært. De trænger ind i kroppen gennem huden, og migrerer op til vena portal system hvor de undergår modningen de næste 6-8 uger. Herefter migrerer de videre til veneplexus i tyktarmen (*S. mansoni*), veneplexus i tyndtarmen (*S. japonicum*) og veneplexus i urinblæren (*S. haematobium*). Når de frigiver æggene, migrerer de til intestinalkanalen og leveren. De æg der sætter sig i vævene f.eks. i leveren, kan inducere formationen af granulomas, der med tiden undergår fibrose. Disse forandringer kan bl.a. øge det portale tryk i leveren og give eosinofili. I blæren kan de producere blod i urin, granuloma og nogle gange carcinoma.

Cyklussen slutter når æggene bliver frigives i vandet igen, hvor de kan huse sig i vandsnegle.

### *Filariasis*

Det er en parasit og smitsom tropisk sygdom, der forårsages af trådlignende filarial orme. De bruger mennesker som endelig vært.

Lymfatisk filariasis er forårsaget af orme, der besidder lymfesystemet, herunder lymfeknuder og i kroniske tilfælde fører disse orme til sygdommen elephantiasis, hvor der sker en fortykkelse af huden og underliggende væv. Den påvirker primært underekstremiteterne.

Subkutan filariasis skyldes orme der besidder det subkutane lag af vores hud, fedtlag. Den giver hududslæt, urticaria og arthritis.

Disse orme har en kompliceret livscyklus. De bliver injiceret i huden af en vektor, hvor 2 voksne orme frigiver mikrofilariae i det subkutane lag eller i lymfeknuder.

Diagnosen stilles ved at identificere mikrofilariae med en Giemsa-farvning af blodprøve. PRC og antigen assay er også tilgængelige for diagnosen. Behandlingen består af bredspektret antibiotika.