

24. Hara AK, Leighton JA, Heigh RI et al. Crohn disease of the small bowel: preliminary comparison among CT enterography, capsule endoscopy, small-bowel follow-through, and ileoscopy. *Radiology* 2006;238:128-34.
25. Bourreille A, Jarry M, D'Halluin PN et al. Wireless capsule endoscopy versus ileocolonoscopy for the diagnosis of postoperative recurrence of Crohn's disease: a prospective study. *Gut* 2006;55:978-83.
26. Gölder SK, Schreyer AG, Endlicher E et al. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance (MR) enteroclysis in suspected small bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2006;21:97-104.
27. Voderholzer WA, Beinhözel J, Rogalla P et al. Small bowel involvement in Crohn's disease: a prospective comparison of wireless capsule endoscopy and computed tomography enteroclysis. *Gut* 2005;54:369-73.
28. Chong AK, Taylor A, Miller A et al. Capsule endoscopy vs. push enteroscopy and enteroclysis in suspected small-bowel Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2005;61:255-61.
29. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R et al. Capsule endoscopy versus enteroclysis in the detection of small-bowel involvement in Crohn's disease: a prospective trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:772-6.
30. Dubcenco E, Jeejeebhoy KN, Petroni R et al. Capsule endoscopy findings in patients with established and suspected small-bowel Crohn's disease: correlation with radiologic, endoscopic, and histologic findings. *Gastrointest Endosc* 2005;62:538-44.
31. Buchman AL, Miller FH, Wallin A et al. Videocapsule endoscopy versus barium contrast studies for the diagnosis of Crohn's disease recurrence involving the small intestine. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2171-7.
32. Eliakim R, Suissa A, Yassin K et al. Wireless capsule video endoscopy compared to barium follow-through and computerised tomography in patients with suspected Crohn's disease-final report. *Dig Liver Dis* 2004;36:519-22.
33. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101: 954-64.
34. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:133-41.
35. Jensen TM, Vilmann P, Hendel JW. Dobbeltballonendoskopi: en ny metode til diagnostik og behandling af sygdomme i tyndtarmen. *Ugeskr Læger* 2008; 170:437.
36. Oshitani N, Yukawa T, Yamagami H et al. Evaluation of deep small bowel involvement by double-balloon enteroscopy in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1484-9.
37. Seiderer J, Herrmann K, Diepolder H et al. Double-balloon enteroscopy versus magnetic resonance enteroclysis in diagnosing suspected small-bowel Crohn's disease: results of a pilot study. *Scand J Gastroenterol* 2007;42: 1376-85.
38. Louis E, Ancion G, Colard A et al. Noninvasive assessment of Crohn's disease intestinal lesions with (18)F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2007;48:1053-9.
39. Almer S, Granerus G, Ström M et al. Leukocyte scintigraphy compared to intraoperative small bowel enteroscopy and laparotomy findings in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:164-74.
40. Gaffner MH, Tindale WB, Holdsworth D. Value of technetium-99m HMPAO-labelled leucocyte scintigraphy as an initial screening test in patients suspected of having inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:1195-200.

## Blastocystis – en gådefuld parasit

Cand.scient. Christen Rune Stensvold, overlæge Maiken Cavling Arendrup, cand.scient. Henrik Vedel Nielsen & overlæge Kåre Mølbak

### STATUSARTIKEL

Statens Serum Institut,  
Afdelingen for  
Bakteriologi, Mykologi  
og Parasitologi og  
Epidemiologisk Afdeling

*Blastocystis* er en i Danmark almindeligt forekommende, encellet tarmparasit, som kan findes hos personer med eller uden gastrointestinale (GI) og ekstraintestinale symptomer [1, 2]. Parasitten er beslægtet med alger, diatomeer og lignende og hører til gruppen af *Stramenopiles*. *Blastocystis*' livscyklus kendes ikke nøjere, men cystestadiet er formodentlig det infektiøse stadium og den form, der kan overleve uden for værten. Andre in vivo- og in vitro-stadier indbefatter vakuolære, multivakuolære, avakuolære, granulære og amøboide stadier. Cysterne måler 3-5 mikrometer, hvorimod vakuolære stadier måler typisk 4-15 mikrometer (**Figur 1**); i kultur kan disse opnå størrelser på ca. 200 mikrometer. Granulære stadier er måske degenerative stadier og ses ofte i hendøende kulturer. De øvrige stadier er kun sparsomt beskrevet i litteraturen [2]. Parasitten menes at overføres fækooralt, enten direkte eller indirekte via f.eks. forurenede drikkevand eller fødevarer, og der er tiltagende evidens for et zoonotisk reservoir [2-4]. I Danmark findes parasitten hos ca. en fjerdedel af patienter, der er mistænkt for en tarmparasitsygdom som f.eks. rejserelateret eller persisterende diarre [5], men ofte som blandingsinfektion med andre tarmparasitter, f.eks. *Dientamoeba fragilis*. Den er dermed en af de hyppigste tarmparasitter herhjemme. Prævalensstudier fra andre lande melder om meget forskellige fore-

komster, men disse data afspejler i varierende grad valg af diagnostiske metoder (se nedenfor).

De seneste ti års forskning har vist, at parasitten udviser stor genetisk diversitet [2-4, 6]; p.t. anerkendes mindst ti subtyper (ST) hos mennesker, pattedyr og fugle [4, 6] (**Figur 2**). Den genetiske afstand mellem disse subtyper er op til 7%, hvilket eksempelvis er fire gange afstanden mellem den patogene *Entamoeba histolytica* og den apatogene *E. dispar*, og subtyperne repræsenterer sandsynligvis forskellige arter. Mennesket er oftest vært for ST3, men også ST1, ST2 og ST4 forekommer med vekslende hyppighed [4]. Derimod forekommer ST5-ST10 kun sjældent hos mennesket, og det kan ikke udelukkes, at disse subtyper overføres hovedsagligt zoonotisk. ST6 og ST7 er isoleret hovedsageligt fra fugle, hvorimod f.eks. ST5 og ST8 er påvist i primater og andre større pattedyr og kun sjældent hos mennesker [4]. Parasitten har tidligere været omtalt som *Blastocystis hominis*; det står nu imidlertid klart, at dette sandsynligvis er en parafyletisk taxon, og indtil værtsspecificiteten er nøjere fastlagt, er det foreslået, at der henvises til *Blastocystis species*, og at »hominis« udelades [6].

### DIAGNOSTIK

*Blastocystis* kan påvises ved mikroskopi, dyrkning og polymerasekædereaktion (PCR). Størst erfaring ha-

ves med traditionelle parasitologiske teknikker som f.eks. formol-æter (ethyl-acetat)-koncentrationsteknikken (FECT) på grund af deres udbredte anvendelse til påvisning af orm, æg og cyster [2, 7]. Et nyligt studie viste imidlertid, at følsomheden af FECT mht. påvisning af *Blastocystis* kun er 50% sammenlignet med PCR [7], mens farvning af fikserede fæcesudstryk samt dyrkning af frisk fæces udviste samme følsomhed som PCR. Dermed er valget af diagnostisk metode afgørende.

Dyrkning er attraktiv, da prøvematerialet også kan anvendes til andre analyser. Desuden faciliterer et indskudt dyrkningstrin efterfølgende PCR og subtypning. PCR kan anvendes diagnostisk og til subtypning på basis af genusspecifik amplifikation af *Blastocystis*-specifikt DNA ekstraheret direkte fra fæces eller fra kulturer [2]. PCR-diagnostik og subtypning af *Blastocystis* sker på grundlag af opformering og fylogenetisk analyse af *small subunit* (SSU) ribosom-RNA genet [2].

## KLINISK BETYDNING

Ubehandlet kan *Blastocystis* persistere i tarmen i månedsvis, måske op til år [8]. Den kliniske betydning af *Blastocystis* er imidlertid mere eller mindre uvis. En række studier og kasuistiske meddelelser sætter parasitten i forbindelse med GI-symptomer som f.eks. kronisk, intermitterende diarre, abdominalsmerter, flatulens, kvalme og oppustethed, men også ekstra-intestinale symptomer som erytem, pruritus, ledsmerter, hovedpine samt andre uspecifikke symptomer. Andre studier understøtter imidlertid en hypotese om, at parasitten er apatogen [2].

Der har været yderst få analytisk-epidemiologiske studier som f.eks. case-kontrol-undersøgelser til belysning af *Blastocystis*' patogenicitet, og de, der findes, kan kritiseres i varierende omfang, især pga. utilstrækkelig følsomhed af anvendte diagnostiske metoder samt manglende subtypediagnostik [2]. Ligeledes er der få in vitro- og dyreeksperimentelle forsøg, og da det er sandsynligt, at subtyper har forskellig og evt. værstsafhængig patogenicitet, er relevansen af disse studier vanskelig at bedømme. Indtil dato er der ikke kortlagt nogen virulensgener, men sådanne studier har været fåtallige grundet manglen på standardiserede renkulturprotokoller.

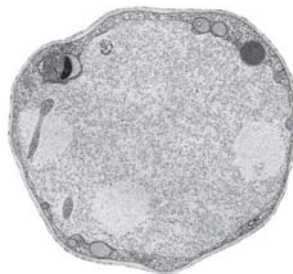
## BEHANDLING

Ofte behandles *Blastocystis* i de tilfælde, hvor andre årsager til kroniske GI-symptomer kan udelukkes. Metronidazol er førstevalg. Det er dog muligt, at effekten af stoffet er relativt begrænset [8], selv ved brug af »amøbedosis« (750 mg × tre i ti dage). Alternativer er f.eks. sulfamethoxazol/trimethoprim (cotrimoxazol),



FIGUR 1

Tværsnit af det vakuolære stadie af *Blastocystis*. Der ses en tynd, perifer bræmme af cytoplasma, som indeholder to kerner og andre organeller, der omkranser en stor vakuole med elektrontæt indhold. Fotos er gengivet med tilladelse fra David J.P. Ferguson, Oxford University, Storbritannien.



FIGUR 2

Værtspecificiteten af *Blastocystis* species subtype 1-10 (kun mennesker, andre pattedyr og fugle).

Subtype					
1	Primater	Grise	Køer	Fugle	Mennesker
2	Primater	Grise		Fugle	Mennesker
5	Primater	Grise	Køer		Mennesker
7				Fugle	Mennesker
6				Fugle	Mennesker
9					Mennesker
4	Primater	Gnavere			Mennesker
8	Primater			Fugle	Mennesker
10	Primater		Køer		
3	Primater	Grise	Køer		Mennesker

paromomycin, iodoquinol og nitazoxanid. In vitro-resistensundersøgelse er endnu ikke standardiseret, da det har været vanskeligt at etablere parasitten i renkultur.

## BEGRÆNSNINGER I HJORTIDIGE STUDIER

Vor forståelse af *Blastocystis*' mulige patogene egenskaber er først og fremmest afhængig af evnen til at påvise parasitten hos bærere. De fleste studier, der har søgt at belyse en potentiel sammenhæng mellem bærertilstand og symptomatologi, har anvendt almindelige, traditionelle metoder som f.eks. FECT eller direkte udstryk (*direct smear*) til påvisning af *Blastocystis*. Da der endvidere ses dag-til-dag-variation i udskillelsen af *Blastocystis*, og der ofte kun undersøges en fæcesprøve fra inkluderede forsøgsindivider, er det derfor samlet set og på baggrund af ovenstående sandsynligt, at identifikationen af bærere og ikkebærere har været mere eller mindre tilfældig [2].



## FAKTABOKS

*Blastocystis* er en encellet tarmparasit, der forekommer hos ca. 25% af patienter, der er mistænkt for en tarmparasitsygdom.

Parasitten påvises bedst ved dyrkning, polymerasekædereaktion eller farvning af fikseret fæces.

Mennesket kan være vært for mindst ni subtyper (ST) af *Blastocystis*, men er oftest vært for ST1-ST4, typisk ST3.

ST1 og ST7 samt infektion med mere end en subtype forekommer væsentligt hyppigere hos syge end hos raske.

Svigtende effekt af metronidazolbehandling af *Blastocystis* ses.

Dette vil også sige, at data fra studier, der omhandler behandlingsrespons, skal tolkes forsigtigt. Desuden er mange studier præget af mangelfuld information vedrørende konkomitante tarmpatogener. Endelig er antallet af studier, der benytter sig af subtypediagnostik af isolater fra symptomatiske og asymptomatiske bærere, stadig noget begrænset. Det står derfor klart, at for at klarlægge *Blastocystis*' epidemiologi, patogenicitet og behandlingsrespons kræves: 1) reproducerbar og følsom diagnostik, 2) subtypediagnostik, 3) gentagne undersøgelser på grund af intermitterende udskillelse, og 4) grundig udredning for andre underliggende årsager til symptomer.

## NYERE KLINISK-EPIDEMIOLOGISKE DATA

I Danmark har to upublicerede undersøgelser baseret på dyrkning, PCR og spørgeskemaundersøgelser bidraget til forståelsen af *Blastocystis*' kliniske rolle. Den ene undersøgte forekomsten af *Blastocystis*-subtyper i baggrundsbefolkningen, mens den anden undersøgte forekomsten af *Blastocystis*-subtyper hos patienter, der tidligere havde testet positive for *Blastocystis*. Disse studier viste bl.a., at 32% af patienterne havde ST1, som derimod kun sås hos 8% af de raske individer. Hos baggrundsbefolkningen var ST3 og ST4 mest almindelige, og disse subtyper fandtes hos 75% af de raske bærere; i de fleste af disse tilfælde sås der ikke konkomitante subtyper. Data fra lignende studier tyder ligeledes på, at ST1 i højere grad er årsag til udviklingen af symptomer end f.eks. ST3 [9, 10]. Andelen af subtypeblandingsinfektioner hos patienter og raske var 25% henholdsvis 12%. Infektion med mere end en subtype var endvidere statistisk forbundet med blod i afføringen. ST7 sås hos 7% af de *Blastocystis*-positive patienter, men denne subtype påvises ikke i baggrundsbefolkningen; tilstedeværelsen af ST7 var næsten udelukkende forbundet med multiple GI-gener; således altid diarree og abdominalsmærter.

Hos baggrundsbefolkningen var *Blastocystis* signifikant associeret til irritabel tyktarmssyndrom.

Endvidere var kontakt til grise og fjerkræ signifikant associeret til *Blastocystis*-infektion. Udenlandsrejse var derimod ikke, hvilket støtter en tidligere teori om, at *Blastocystis* forekommer endemisk i Danmark [5]. Hvor man for *D. fragilis* typisk ser en ophobning af tilfælde hos børn, tilhører bærere af *Blastocystis* ikke nogen specifik aldersgruppe.

Patientstudiet viste endvidere, at virkningen af metronidazol er ringe mht. behandling af *Blastocystis*, da 11 af 92 patienter havde taget metronidazol og overholdt den af lægen anviste dosering, men stadig var positive ved opfølgningen 3-6 uger efter. Det er endnu uklart, om forskellige subtyper kræver forskellig behandling.

## KONKLUSION

Om end den kliniske betydning af *Blastocystis* ikke er fuldt klarlagt, taler nyere data for en sammenhæng mellem subtype og patogenicitet. Indtil videre må *Blastocystis* medtænkes som en mulig differentialdiagnose ved uforklarede tilfælde af f.eks. persistente diarree, rejseassocieret diarree eller diarree hos immunkompromitterede individer. *Blastocystis* bør diagnosticeres ved hjælp af dyrkning og/eller PCR, da andre metoder har nedsat følsomhed, og metronidazolbehandling bør overvejes, hvor parasitten er den eneste identificerede årsag til symptomer, og specielt i tilfælde, hvor andre subtyper end ST3 er påvist. Behandlingssvigt forekommer, og i sådanne tilfælde bør fæces kontrolundersøges og efterfølgende alternative behandlingsmuligheder overvejes i samråd med f.eks. en infektionsmediciner.

**KORRESPONDANCE:** Christen Rune Stensvold, Afdeling for Bakteriologi, Mykologi og Parasitologi, Statens Serum Institut, DK-2300 København S. E-mail: run@ssi.dk

**ANTAGET:** 1. december 2008

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

## LITTERATUR

1. Tan KSW. Blastocystis: new insight on classification, identification and clinical relevance. Clin Microbiol Rev 2008;21:639-65.
2. Stensvold CR, Nielsen HV, Mølbak K et al. Pursuing the clinical significance of Blastocystis – diagnostic limitations. Trends Parasitol 2009;25:23-9.
3. Noël C, Dufernez F, Gerbod D et al. Molecular phylogenies of Blastocystis isolates from different hosts: Implications for genetic diversity, identification of species and zoonosis. J Clin Microbiol 2005;43:348-55.
4. Stensvold CR, Alfellani MA, Nørskov-Lauritsen S et al. Subtype distribution of Blastocystis isolates from synanthropic and zoo animals and identification of a new Blastocystis sp. subtype. Int J Parasitol 2009;39:473-9.
5. Stensvold CR, Arendrup MC, Mølbak K et al. The prevalence of Dientamoeba fragilis in patients with suspected enteroparasitic disease in a metropolitan area in Denmark. Clin Microbiol Infect 2007;13:839-42.
6. Stensvold CR, Suresh GK, Tan KSW et al. Terminology for Blastocystis subtypes – a consensus. Trends Parasitol 2007;23:93-6.
7. Stensvold CR, Arendrup MC, Jespersgaard C et al. Detecting Blastocystis using parasitologic and DNA-based methods: a comparative study. Diagn Microbiol Infect Dis 2007;59:303-7.
8. Stensvold CR, Arendrup MC, Nielsen HV et al. Symptomatic Blastocystis sp. subtype 8 infection successfully treated with trimethoprim-sulfamethoxazole. Ann Trop Med Parasitol 2008;102:271-4.
9. Kaneda Y, Horiki N, Cheng XJ et al. Ribodemes of Blastocystis hominis isolated in Japan. Am J Trop Med Hyg 2001;65:393-6.
10. Tan TC, Suresh KG, Thong KL et al. PCR fingerprinting of Blastocystis isolated from symptomatic and asymptomatic hosts. Parasitol Res 2006;99: 459-65.