

Schistosomiasis hos danske rejsende og immigranter

Reservelæge Marie Helleberg & overlæge Søren Thybo

ORIGINALARTIKEL

Rigshospitalet,
Epidemiklinikken

RESUME

INTRODUKTION: Formålet med undersøgelsen var at beskrive symptomatologi og diagnostik af schistosomiasis hos rejsende og immigranter med udgangspunkt i patienter, der blev diagnosticeret og behandlet på Rigshospitalet i perioden 2003-2008.

MATERIALE OG METODER: Retrospektiv gennemgang af journaler.

RESULTATER: Ialt 49 patienter fik diagnosen schistosomiasis, heraf 39 rejsende og ti immigranter. Alle på nær en var smittet i Afrika. Der var stor variation af kliniske manifestationer mellem rejsende og immigranter. Der kunne påvises æg i urin, fæces og/eller biopsi fra 18 patienter, de øvrige blev diagnosticeret vha. serologi.

DISKUSSION: Hos rejsende er schistosomiasis ofte asymptomatisk eller giver anledning til uspecifikke symptomer, mens immigranter kan have alvorlige komplikationer. Selv asymptomatiske patienter bør behandles, idet symptomer kan debutere år efter smitte og pga. risiko for udvikling af alvorlige komplikationer. Behandlingen er enkel og giver få bivirkninger.

Schistosomiasis er udbredt i store dele af Afrika, i Brasilien, Mellemøsten samt dele af Sydøstasien (Figur 1). Det antages, at der er over 200 millioner tilfælde på verdensplan. I Europa findes schistosomiasis kun som importeret sygdom hos immigranter og rejsende.

Symptomatologien afhænger bl.a. af parasitbyrden og varigheden af infektionen. Ved akut infektion kan der efter en inkubationstid på 14-84 dage udvikles katayamasyndrom med feber, hududslet, myalgier, pulmonale symptomer og eosinofili. Kronisk infektion med *Schistosoma mansoni* og *S. japonicum* kan give anledning til mavesmerter og blodig diarre. Ved kronisk, massiv infektion ses i nogle tilfælde fibrose i leveren, hvilket forårsager hepatomegali, portal hypertension, splenomegali og risiko for blødende øsofagusvaricer. Kronisk infektion med *S. haematobium* kan give symptomer i form af hæmaturi, dysuri, pollakisuri og hæmatospermi og i sjældne tilfælde nefrotisk syndrom. Der kan opstå sequelae i form af nedsat fertilitet, urinvejsobstruktion og blærecancer [1]. Diagnosen stilles ved serologisk undersøgelse og/eller påvisning af æg i urin, fæces eller biopsier.

Seneste dansksprogede artikel om schistosomiasis blev publiceret i Ugeskrift for Læger i 1996 [2]. Formålet med denne undersøgelse er at beskrive

symptomer og diagnostik af schistosomiasis hos henholdsvis rejsende og immigranter med udgangspunkt i patienter, der blev diagnosticeret og behandlet på Rigshospitalet i perioden 2003-2008.

MATERIALE OG METODER

Retrospektiv gennemgang af journaler fra patienter, der i perioden fra januar 2003 til oktober 2008 blev behandlet for schistosomiasis på Rigshospitalet. Følgende parametre blev registreret: patientens køn, alder og etnicitet, rejseanamnese, symptomer, resultater af diagnostiske undersøgelser og behandling. Patienter, der havde været eksponeret for ferskvand i endemiske områder, blev undersøgt med serologi. De fleste patienter fik undersøgt fæces for parasitter, men urinen blev ikke undersøgt rutinemæssigt. Hvis der var tvivl om, hvorvidt der var tale om aktuell eller overstået infektion, blev der suppleret med biopsi. Fire patienter var henvist med henblik på behandling, efter at man under udredning på andre afdelinger »tilfældigt« havde fundet æg af *Schistosoma* i urin eller biopsi. Patienterne blev behandlet med en eller flere doser praziquantel.

Laboratoriediagnostik

Urin: Døgnurin blev filtreret og filteret farvet med ninhydrin og mikroskoperet.

Fæces: Mindst to fæcesprøver, der var koncentreret ved formol-ether teknik, blev undersøgt under mikroskop.

Rektumbiopsier: 2-3 »snipbiopsier« fra slimhinden blev mikroskoperet og ved fund af æg, blev det noteret, hvorvidt de var klækbare, dvs. udtryk for pågående infektion.

Blærebiopsier: Biopsier, der var taget fra blæreslimhinden i forbindelse med cytoskopi, blev farvet med hæmatoxylin-eosin og mikroskoperet.

Serologiske undersøgelser: Der blev benyttet en kommerciel indirekte hæmagglutinationstest (IHA), (Cellognost, Dade Behring), der er baseret på erythrocytter, som er sensibiliserede med antigen fra voksne orm af *S. mansoni*. For at opnå tilstrækkelig specificitet blev tærskelværdien sat til titer 1:128 frem for 1:16, som anbefalet af producenten.

RESULTATER

Epidemiologi: I perioden 2003-2008 blev 49 patienter

behandlet for schistosomiasis på Rigshospitalet. Ti (20%) var immigranter, og 39 (80%) var danske rejsende, heraf var 19 turister, og 20 havde været udstationeret i en længere periode i endemiske områder. Andelen af mænd var 7/10 (70%) og 23/39 (59%) for henholdsvis immigranter og danske rejsende, og gennemsnitsalderen var henholdsvis 34 år (spændvidde 20-56) og 32 år (4-63). Fire af immigranterne kom fra Somalia, de øvrige kom fra Burundi, Etiopien, Egypten, Mozambique, Sudan og Zambia. Alle danske rejsende på nær en, der havde rejst i Brasilien, var smittet i Afrika. Fem havde rejst i Vestafrika (Ghana og Burkina Faso), og 36 havde rejst i det østlige og sydlige Afrika, hvor Nilen, Malawisøen og Victoriasøen hyppigst blev angivet som eksposition.

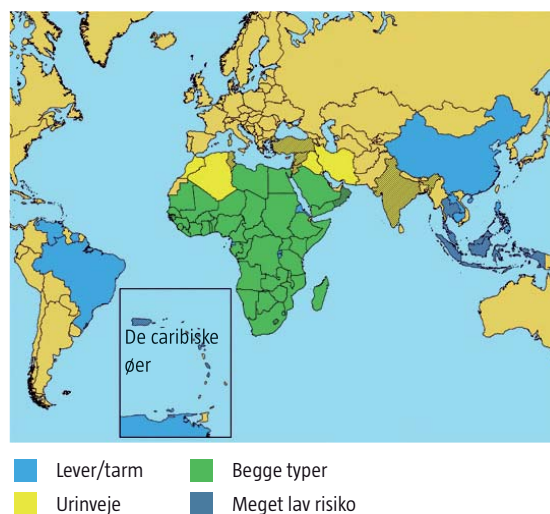
Symptomer: Tiden fra eksposition til symptomdebut varierede fra få uger til flere år. Sygdomsspektret var bredt både i forhold til art, varighed og sværhedsgrad af symptomer. De rejsende havde kortere varighed af symptomer forud for undersøgelse og behandling (få dage til flere måneder) end immigranterne (måneder til år), og symptomerne var generelt lettere hos rejsende end hos immigranter. De hyppigst forekommende symptomer er resumeret i **Tabel 1**.

Rejsende: En stor andel (39%) af de rejsende var helt symptomfri. De blev screenet for schistosomiasis ved hjemkomst efter længerevarende udstationering i Afrika (ti patienter), fordi en rejsefælle havde fået stillet diagnosen (tre) eller alene pga. relevant eksposition (to). Kun en patient rapporterede om hudkløe efter ferskvandseksposition. Katayamasyndrom blev diagnosticeret hos tre rejsende, der efter en inkubationstid på 3-8 uger oplevede feber, hovedpine, myalgi og urtikarielt hududslæt. En af de tre havde tilføjede diarree og mavesmerter, en anden havde hoste og infiltrative forandringer i lungerne. Alle tre havde eosinofili og schistosoma antistoftitre, der primært var negative, men høje ved kontrol 2-4 uger senere.

De hyppigste symptomer hos rejsende var hæmaturi, hyppig vandladningstrang, diarree og mavesmerter. Træthed, som var et dominerende symptom hos seks patienter, er uspecifik, men hyppigt forekommende ved schistosomiasis. I en opgørelse af 1.107 patienter med schistosomiasis var træthed det hyppigste symptom, og det svandt ved behandling [3].

FIGUR 1

Geografisk udbredelse af schistosomiasis (Kilde: Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Information for International Travel 2010).



En kvinde fik i forbindelse med præterm fødsel konstateret kraftig ægudskillelse i urinen, men infektionens betydning for fødselstidspunktet er ikke afklaret. En patient havde gennem flere måneder haft rødme og kløe svarende til klitoris og var empirisk behandlet for svampeinfektion uden effekt. Ved biopsi, der blev foretaget grundet mistanke om malignitet, fandt man æg af *S. haematobium*.

Immigranter: Blandt de ti immigranter var to asymptomatiske, og de fik stillet diagnosen ved screening i forbindelse med indrejse; en havde både mavesmerter og urinvejssymptomer; tre havde symptomer fra urinveje (hæmaturi, pollakisuri, recidiverende cystiter og flankesmerter) og fik påvist tumor/papillomer i urinvejene. Tre havde primært abdominale klager (smerter, kvalme, væggtab, blodig diarree). En af de tre patienter med abdominale klager, en 30-årig mand, havde udviklet leverfibrose, massiv splenomegali og transfusionskrævende anæmi. En i øvrigt hivnegativ patient havde udviklet kyluri (forbindelse mellem urinvejene og truncus lymfaticus) på baggrund af kronisk schistosomiasis. Dette resulterede i



TABEL 1

Symptomer på diagnosetidspunktet hos rejsende og immigranter.

| | Urinvejssymptomer, n (%) | Diarree, n (%) | Mavesmerter, n (%) | Træthed, n (%) | Katayama, n (%) | Asymptomatisk, n (%) |
|--------------------------|--------------------------|----------------|--------------------|----------------|-----------------|----------------------|
| Danske rejsende (n = 39) | 11 (29) | 9 (24) | 7 (18) | 6 (15) | 3 (8) | 15 (39) |
| Immigranter (n = 10) | 4 (40) | 2 (22) | 4 (40) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (22) |



TABEL 2

Resultater af diagnostiske undersøgelser angivet som antallet af patienter med positiv test/antal testet (%).

| | Eosinofili | Forhøjet immunoglobulin E | Æg påvist i urin | Æg påvist i fæces | Æg påvist i biopsi | Positiv serologi |
|-----------------|------------|---------------------------|------------------|-------------------|--------------------|------------------|
| Danske rejsende | 15/38 (39) | 8/23 (35) | 5/21 (24) | 1/30 (3) | 10/13 (77) | 35/36 (97) |
| Immigranter | 3/9 (33) | 3/4 (75) | 2/5 (40) | 0/5 (0) | 3/4 (75) | 5/7 (71) |
| I alt | 18/47 (38) | 11/27 (41) | 7/26 (27) | 1/35 (3) | 13/17 (76) | 40/43 (93) |

tab af lymfocytter via urinen og svær lymfopeni. Pga. den opståede immundefekt døde patienten af en komplicerende kryptokok-meningitis.

Diagnostik

Resultater af diagnostiske undersøgelser fremgår af Tabel 2. Der kunne påvises æg af *Schistosoma* i urin, fæces og/eller biopsi hos 18 patienter (37%) (*S. haematobium*: ti, *S. mansoni*: seks, blandingsinfektion med *S. haematobium* og *S. mansoni*: to). Forekomst af symptomer var større blandt patienter med versus uden detekterbare æg (15 af 18 versus 17 af 31, $p = 0,03$ (Fishers eksakte test)).

Kun tre patienter havde negativ serologisk undersøgelse (IHA), hvoraf to fik påvist *S. haematobium* ved cystoskopi og blærebiopsi og den tredje patient, hos hvem man ikke kunne påvise æg, havde positiv schistosomiasistiter ved immunofluorescens-antistof-test.

Der blev kun fundet æg i fæces hos en ud af 35 undersøgte patienter og ikke hos de otte patienter, hvor man fandt æg i biopsi fra rectum. Æg kunne påvises i urinen hos syv af 26 patienter. Biopsi var den mest sensitive metode, idet man fandt æg i otte af 11 rektumbiopsier, i fire af fem blærebiopsier og i en biopsi fra klitoris. Måling af eosinofile bruges i vid udstrækning til screening for parasitær infektion, men i dette materiale havde < 40% af patienterne eosinofili. Der var tendens til at forhøjet immunoglobulin E forekom hyppigere blandt immigranter end blandt rejsende, hvilket kan skyldes større grad af kronisk immunisering over for schistosomer eller kronisk infektion med andre parasitter, f.eks. orme.

DISKUSSION

Antallet af tilfælde af schistosomiasis er begrænset i denne del af verden, men stigende som følge af øget rejseaktivitet og immigration [3-5], hvorfor det også for danske læger er relevant at kende til sygdommens epidemiologi, symptomatologi og diagnostik.

Der er i 2007 anmeldt 117 tilfælde af schistosomiasis til *European Network on Imported Infectious Disease*. I lighed med fundene i vores opgørelse var hovedparten af patienterne smittet i Afrika, der var

overvægt af mænd (71%), gennemsnitsalderen var relativt lav (26 år), og en stor andel af patienterne var uden symptomer (54%) [6].

Schistosomiasis er en vigtig differentialdiagnose hos rejsende, der får symptomer efter en relativ lang inkubationstid [7]. I et studie fra Belgien var Katakamasyndrom den tredjehyppigste årsag til febril tropesygdom hos rejsende, der var hjemvendt fra Afrika [8], og i en opgørelse fra *GeoSentinel Surveillance Network* i perioden 1997-2008 fandt man aktiv schistosomiasis hos 16 pr. 1.000 rejsende, der vendte hjem med sygdom efter ophold i et endemisk område. 27% af patienterne henvendte sig med symptomer > 6 måneder efter ekspositionen [9]. Lang inkubationstid, mange asymptomatiske tilfælde og diagnostik, der kræver specifikke metoder, medfører risiko for at overse infektionen.

Man har ved screening fundet schistosomiasis hos 18% af de asymptomatiske personer, der blev undersøgt henholdsvis efter udstationering i endemisk område [10] og efter rejse og ferskvandseksposition i Afrika [3]. I en svensk undersøgelse havde 42 ud af 83 *adventure*-turister, der havde rejst i Afrika syd for Sahara, positiv serologi ved screening; 23 af de 42 havde ingen symptomer [11].

Fund af positiv serologi hos asymptomatiske personer rejser to vigtige spørgsmål: Hvor specifik er positiv serologisk undersøgelse hos asymptomatiske personer uden detekterbar udskillelse af æg? Og er det relevant at behandle en infektion, der ikke har givet anledning til symptomer?

Sensitivitet og specificitet af schistosomiasisdiagnosen

Der er en række vanskeligheder forbundet med diagnostik af schistosomiasis. Det kliniske spektrum varierer fra den rejsende, som kun er kortvarigt eksponeret, har lille parasitbyrde og som er uden – eller kun har lette, uspecifikke symptomer på infektionen, til immigranten, som har været eksponeret gentagne gange over en årrække, har stor parasitbyrde, langvarig infektion og har udviklet alvorlige sequelae [1, 5, 10].

Eosinofili er ikke en tilstrækkelig sensitiv markør til screening. I vores materiale havde kun 38% af patienterne eosinofili, hvilket er i overensstemmelse

med tidligere opgørelser [3, 10, 12]. Hos immigranter er eosinofili ofte forårsaget af samtidig infektion med andre helminter [10].

Ved Katayamasyndrom er diagnostik vanskelig, fordi symptomerne ofte opstår, inden man kan påvise antistoffer og ægudskillelse [1]. Diagnosen stilles ud fra symptomer og anamnese med eksposition uger inden symptomdebut og verificeres ved serologisk undersøgelse efter et par uger [8]. Hos rejsende, hvor parasitbyrden ofte er så lille, at ægudskillelse er under detektionsgrænsen, findes ingen guldstandard for diagnose, men serologisk undersøgelse er ofte den bedste metode [10, 12]. Sensitiviteten for forskellige kit er generelt høj, men afhængig af parasitbyrden [3, 10-12]. For det kit, vi benyttede, er sensitiviteten ved undersøgelse af patienter med detekterbar ægudskillelse 88-98% for *S. mansoni* og lidt lavere 79-92% for *S. haematobium* ved tærskelværdier på 1:160-1:80 [13-14]. To af de tre patienter i vores opgørelse, der havde negativ serologi, fik påvist *S. haematobium* ved blærebiopsi.

I en undersøgelse af 100 patienter med schistosomiasis, der blev diagnosticeret på baggrund af ægudskillelse, samt 240 patienter med andre parasitære, bakterielle, virale, mykotiske infektioner eller autoimmun lidelse fandt man, at specificiteten var 95% og 99% ved tærskelværdier på henholdsvis 1:80 og 1:160 [13].

Hos immigranter kan det være vanskeligt at afgøre, om positiv serologi er udtryk for aktiv infektion, idet man kan påvise antistoffer mange år efter behandling [11, 15]. Med snipbiopsier fra rektumslimhinden kan man påvise æg af *S. mansoni* og *S. japonicum*, undersøgelsen giver mulighed for at skelne mellem aktuel og tidligere infektion og er derfor også velegnet til kontrol efter behandling. Metoden er uegnet til påvisning af *S. haematobium*, hvorfor man ved mistanke herom bør undersøge urin og serologi.

Behandling af asymptomatiske schistosomiasispatienter?

Det er vores holdning, at man bør behandle også asymptomatiske infektioner, idet personer, som initialt er asymptomatiske, kan udvikle symptomer flere år efter ekspositionen [16]. Første kliniske manifestation af infektionen kan være alvorlige neurologiske komplikationer, f.eks. medullært tværnitssyndrom, som kan opstå i alle faser af infektionen – også hos rejsende, der kun er kortvarigt eksponeret [17].

Behandlingen af schistosomiasis er enkel, idet den består af en kur, der gives på en dag, i form af praziquanteltabletter. For *S. haematobium* gives 40 mg/kg i en engangsdosis, for *S. mansoni* gives 60 mg/kg fordelt på to doser med seks timers mellemrum [18]. Hos patienter med stor ægudskillelse kan det

være nødvendigt at give behandlingen to gange. Bivirkningerne til behandlingen er få og milde og består oftest af mavesmerter og opkastninger.

KONKLUSION

Schistosomiasis har forskellige kliniske manifestationer hos henholdsvis rejsende og immigranter. Hos rejsende er infektionen ofte asymptomatisk eller giver anledning til uspecifikke symptomer, mens immigranter kan få alvorlige sequelae til kronisk infektion. Parasitterne kan forblive aktive i kroppen > 25 år, og symptomer kan opstå flere år efter smitte, hvorfor man bør undersøge personer med relevant eksposition og behandle også asymptomatisk infektion. Diagnosen stilles ved serologi og/eller påvisning af æg i urin, fæces og/eller biopsi. Behandlingen, som er enkel og sjældent giver betydende bivirkninger, består af en enkelt dosis praziquantel. Behandlingen gentages evt., hvis der er stor parasitbyrde.

KORRESPONDANCE: Marie Helleberg, Epidemiklinikken M5132, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: mariehelleberg@hotmail.com

ANTAGET: 21. april 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Salvana EM, King CH. Schistosomiasis in travellers and immigrants. *Curr Infect Dis Rep* 2008;10:42-9.
2. Tarp BD, Andersen PL. Schistosomiasis at Marselisborg Hospital 1981-1990. *Ugeskr Læger* 1996;158:911-4.
3. Whitty CJ, Mabey DC, Armstrong M et al. Presentation and outcome of 1107 cases of schistosomiasis from Africa diagnosed in a non-endemic country. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94:531-4.
4. Grobusch MP, Muhlberger N, Jelinek T et al. Imported schistosomiasis in Europe: sentinel surveillance data from TropNetEurop. *J Travel Med* 2003;10:164-9.
5. Roca C, Balanzo X, Gascon J et al. Comparative, clinico-epidemiologic study of *Schistosoma mansoni* infections in travellers and immigrants in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:219-23.
6. Report June 08 Schistosomiasis 2007. www.tropnet.net (2. december, 2008)
7. Ryan ET, Wilson ME, Kain KC. Illness after international travel. *N Engl J Med* 2002;347:505-16.
8. Bottieau E, Clerinx J, de Vega MR et al. Imported Katayama fever: clinical and biological features at presentation and during treatment. *J Infect* 2006;52:339-45.
9. Nicolls DJ, Weld LH, Schwartz E et al. Characteristics of schistosomiasis in travelers reported to the GeoSentinel Surveillance Network 1997-2008. *Am J Trop Med Hyg* 2008;79:729-34.
10. Bierman WF, Wetsteyn JC, van GT. Presentation and diagnosis of imported schistosomiasis: relevance of eosinophilia, microscopy for ova, and serology. *J Travel Med* 2005;12:9-13.
11. Thors C, Holmblad P, Maleki M et al. Schistosomiasis in Swedish travellers to sub-Saharan Africa: Can we rely on serology? *Scand J Infect Dis* 2006;38:794-9.
12. Tarp B, Black FT, Petersen E. The immunofluorescence antibody test (IFAT) for the diagnosis of schistosomiasis used in a non-endemic area. *Trop Med Int Health* 2000;5:185-91.
13. van GT, Vetter H, Vervoort T et al. Serodiagnosis of imported schistosomiasis by a combination of a commercial indirect hemagglutination test with *Schistosoma mansoni* adult worm antigens and an enzyme-linked immunosorbent assay with *S. mansoni* egg antigens. *J Clin Microbiol* 2002;40:3432-7.
14. Gui M, Idris MA, Shi YE et al. Reactivity of *Schistosoma japonicum* and *S. mansoni* antigen preparations in indirect haemagglutination (IHA) with sera of patients with homologous and heterologous schistosomiasis. *Ann Trop Med Parasitol* 1991;85:599-604.
15. Duus LM, Christensen AV, Navntoft D et al. The schistosoma-specific antibody response after treatment in non-immune travellers. *Scand J Infect Dis* 2009;1-6.
16. Meltzer E, Artom G, Marva E et al. Schistosomiasis among travellers: new aspects of an old disease. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1696-1700.
17. Carod-Artal FJ. Neurological complications of *Schistosoma* infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;102:107-16.
18. Utzinger J, N'Goran EK, N'Dri A et al. Efficacy of praziquantel against *Schistosoma mansoni* with particular consideration for intensity of infection. *Trop Med Int Health* 2000;5:771-8.