

Kokoppor i Sverige – sannolikt en underdiagnostiserad sjukdom

ÖVERVÄG DIAGNOS VID SVÅRLÄKTA SÅR MED NEKROTISKT KRATERLIKNADE UTSEENDE

Kokoppsvirus är ett DNA-virus som tillhör släktet ortopoxvirus, men har namnet till trots ingen koppling till nötkreatur. Den huvudsakliga reservoaren är vilda gnagare, och människor smittas genom direktkontakt med gnagare eller via utegående tamkatter. Viruset förefaller inte spridas vidare från människa till människa.

Släktet ortopoxvirus omfattar 13 kända arter, varav 6 är humanpatogena: variolavirus, mpoxvirus (apokoppsvirus), vacciniavirus, borealkoppsvirus (tidigare alaskapoxvirus), akhmetavirus och kokoppsvirus [1, 2]. Virusgruppen har en särställning i medicinhistorien, eftersom den innefattar variolavirus, en av mänsklighetens värsta farsoter. Smittkoppor hade en mortalitet på 20 procent och orsakade ungefär 10 procent av alla dödsfall innan vaccin fanns. Edward Jenner upptäckte år 1796 att inokulation med material från kokoppslänkande lesioner kunde leda till immunitet mot smittkoppor, en upptäckt som banade väg för den vaccinologi som tillämpas än i dag [3]. Tack vare extensiva vaccinationsprogram fram till 1970-talet utrotades smittkoppor [4].

Hos människor är kokoppor sällsynta. Sjukdomen har en kännetecknande klinisk bild med eskar (en karakteristisk svart skorpa), ofta lokaliserad i relation till skadad hud. En ökad förekomst av fall ses mellan juli och oktober, när gnagare är som mest aktiva [5]. Debutsymtom är oftast en liten rodnad som övergår från papel till vesikel över en period på 7-12 dagar. Vesikeln ulcererar och bildar eskar över 2-3 veckor för att därefter spontanläka, ibland med kvarstående ärr. Hudförändringarna är oftast centralt navlade, smärtsamma och kan följas av ödem och lymfadenopati. Ibland beskrivs systemiska symtom som

Marc Westerholt, doktorand, specialistläkare, klinisk mikrobiologi; institutionen för biomedicinska och kliniska vetenskaper, Linköpings universitet
 ● marc.westerholt@regionvarmland.se

Lukas Frans Ocias, PhD, specialistläkare, klinisk mikrobiologi; institutionen för medicinska vetenskaper, Örebro universitet

Ellen von Horn, ST-läkare, infektionskliniken; de tre ovanstående Central-sjukhuset Karlstad

Dolores Santos-Martin, överläkare, hudkliniken, Skaraborgs sjukhus, Lidköping

Jonas Bläckberg, med dr, överläkare, infektionskliniken, Helsingborgs lasarett

Christina Wilhelmsson, överläkare, ÖHN-kliniken, Blekingesjukhuset Karlskrona

Bamse Lilja, AT-läkare, infektionskliniken, Norra Älvsborgs läns sjukhus, Trollhättan

Ulrika Windahl, vet med dr, ämnesansvarig veterinär, infektioner hund och katt, Statens veterinärmedicinska anstalt

Klara Sondén, med dr, biträdande statsepidemiolog, avdelningen för mikrobiologi, Folkhälsomyndigheten

feber, allmän sjukdomskänsla, trötthet, kräkningar och halsont i perioden innan eskar bildas [6]. Kokoppor riskerar att förväxlas med harpest (tularemi; *Francisella tularensis*). Övriga differentialdiagnoser inkluderar mpox, parapoxvirusinfektion (orfvirus/pseudocowpoxvirus), »mjölkarknutor« (milker's nodules; pseudoparapoxvirus), kutan antrax, rickettsios, kutan leishmaniasis, kutan mukormykos, malignitet och spindelbett. Allvarligare kokoppinfektioner med en generaliserad sjukdomsbild eller encefalit har rapporterats hos patienter med predisponerande faktorer som eksem eller immunsuppression [6].

Kokoppor diagnostiseras med PCR-analys på material från hudlesion. Vid Folkhälsomyndighetens laboratorium finns diagnostik för ortopoxvirus inklusive kokoppor med en breddriktad PCR för ortopoxvirus såväl som specifik PCR för kokoppsvirus. Eftersom viruset har en storlek på 250-300 × 160-190 nm finns även möjlighet att visualisera viruspartiklar i både ljus- och elektronmikroskop, men artbestämning kan inte utföras med dessa metoder [7].

Kokoppsvirus förekommer främst i Europa, men stora områden i västra, södra och östra Europa finns inte representerade i några rapporter. Det är oklart om den inneslutna förekomsten beror på att viruset inte är endemiskt i dessa områden eller på att testningen är begränsad [1]. I Sverige har endast tre humanfall beskrivits i litteraturen: två fall i Läkartidningen år 1991 och ett fall år 2000, samtliga smittade via tamkatter i Skåne [8, 9]. Med hjälp av flera kliniker runt om i Sverige kan nu ytterligare svenska fall av kokoppinfektion rapporteras.

FALLBESKRIVNINGAR

Fall 1

En tidigare väsentligen frisk 17-årig flicka sökte vårdcentralen på grund av en ulcererande hudförändring som hade tillväxut under en vecka (Figur 1). Vårdcentralen misstänkte en sårinfektion och påbörjade antibiotikabehandling. Tillståndet förvärrades över de nästkommande dygnen med tillkomst av feber och ansiktsödem. Svullnaden i pannan, runt ögonen och på halsen gav misstanke om en allergisk reaktion, och man bytte ut antibiotikabehandlingen. På grund av fortsatt feber och tilltagande ödem blev hon under det efterföljande dygnet inlagd med antibiotika intravenöst. Flickan remitterades under inskrivningen (14 dagar efter insjuknandet) till hudkliniken för bedömning. Hudförändringen beskrevs som ett ungefär 2 centimeter stort, ulcererat och nekrotiskt sår

HUVUDBUDSKAP

- Kokoppor är sannolikt underdiagnostiserade, och diagnosen bör övervägas vid svårsläkta sår med ett karakteristiskt nekrotiskt kraterliknande utseende.
- Immunsupprimerade individer kan utveckla allvarliga och i sällsynta fall även fatala infektioner med kokoppor.
- Kokoppor läker i de flesta fall ut spontant efter ungefär 3 veckor.
- Diagnostik av ortopoxvirus, inklusive PCR som är specifik för kokoppor och mpox, finns uppsatt vid Folkhälsomyndigheten.



Figur 1. Fall 1 med uttalat ansiktsödem och kraterliknande nekrotisk hudförändring.



Figur 2. Fall 2 med stor lesion och lokal svullnad på hakan men sparsamt ansiktsödem.



Figur 3. Fall 3 med kraterliknande lesion med mindre ärrbildning.

lokaliserat medialt på pannan, med en svart skorpa centralt och en 3–4 millimeter bred gulorange upphöjd kant runt omkring. Även en mindre lesion på kinden samt multipla palpabla lymfkörtlar i ansiktet kunde konstateras. Hudbiopsier tagna 1,5 månader efter insjuknandet visade en inkonklusiv histologisk bild, men väckte misstanke om virusinfektion. Det framkom också att patientens katt hade haft ett fullt sår och lymfadenopati cirka 3 veckor före flickans insjuknande. Folkhälsomyndighetens laboratorium hade tagit emot prov för analys för tularemi och leishmaniasis och rekommenderade, mot bakgrund av anamnes och bilder, tillägg av ortopoxvirus-PCR. PCR på hudbiopsin kunde detektera ortopoxvirus men inte mpoxvirus, och diagnosen kokoppor ställdes med ledning av PCR-resultat och klinisk bild. Såren läkte med ärrbildning i ansiktet. Annan mikrobiologisk utredning utfördes dessutom för tularemi, leishmaniasis, kattklössjuka (*Bartonella henselae*) och sporotrikos.

Fall 2

En 57-årig fysiskt aktiv man med hypertoni, bosatt på hästgård med katter och hundar, sökte vårdcentralen på grund av sår på hakan och höger armbåge. Mannen hade under en fjällvandring för 2 veckor sedan blivit myggbiten på dessa ställen. 2 dagar efter hemkomst uppstod svullnad, rodnad och vätskande sår och mannen ordinerades antibiotika. Efter 5 dagars antibiotikabehandling sökte mannen åter vårdcentralen med tilltagande feber, huvudvärk och ömmande lymfkörtlar på halsen. Diagnostiken kompletterades då med analyser för tularemi. 3 dagar senare hade lymfödemet på haka och hals förvärrats, och såren var krustabelagda och tilltagande i storlek. Tularemidagnostiken utföll negativ och upprepades. Mannen lades in dagen därpå med frossa, nedsatt allmäntillstånd och ökat halsödem på misstanke om abscess. En datortomografiundersökning utfördes och visade inga tecken till abscess utan

enbart mjukdelsödem. Såret reviderades kirurgiskt. Efter utskrivning uppmärksammade Folkhälsomyndigheten att remissen hade väckt misstanke om kokoppor och att en PCR-undersökning för ortopoxvirus hade utfallit positiv. Misstanken om kokoppor bekräftades därefter genom vidare sekvensering av provmaterialet. Såren läkte utan ärrbildning (Figur 2).

Fall 3

En 2-årig pojke utan bakomliggande sjukdomar fick ett mindre utslag på kinden som efter hand blev större och vätskande. Han ordinerades peroral antibiotikabehandling via vårdcentralen, vilket inte hade effekt, och behandlades därefter med antibiotika intravenöst på barnkliniken under 3 dagar. Patienten remitterades därefter för bedömning till infektionskliniken då såret blivit större och nekrotiskt i centrala delar. Vid undersökning hade barnet opåverkat allmäntillstånd. På ena kinden fanns en cirka 5 × 5 centimeter stor hudlesion med blåsvart nekros centralt med krustbildning i periferin samt omgivande rodnad. Patienten hade visats en vecka på en bondgård där det fanns en katt och blev därför provtagen för kokoppor med positivt resultat i PCR. Vid uppföljande undersökning cirka 3 veckor efter att kokoppsinfektion diagnostiserats hade såret läkt, men viss ärrbildning kvarstod (Figur 3).

Ytterligare 6 fall av kokoppor har summerats i Tabell 1.

DISKUSSION

Kokoppor är tillräckligt sällsynta för att bli en utmaning för en enskild läkare att känna igen. Flera av fallen i serien blev diagnostiserade på initiativ från det nationella referenslaboratoriet vid Folkhälsomyndigheten efter att prov skickats in för annan utredning än kokoppor. Detta skulle kunna indikera att den svenska läkarkåren över lag har en låg medvetenhet om sjukdomsbilden och att det föreligger ett visst mörkertal. Immuniteten mot ortopoxvirus i den svenska befolkningen sjunker successivt efter att vaccinationsprogrammet mot smittkoppor upphörde cirka 1976. De flesta fallen rapporterades från södra Sverige och i synnerhet Region Skåne (Figur 4). Fallserien visar ett spektrum av kliniska förlöpp (Tabell 1), ibland långdragna och med komplikationer. Det visar behovet av att utreda för kokoppor vid svår-läkta sår med karaktäristiskt utseende, lymfadenopati och kontakt med utegående katter eller gnagare.

Kokoppor läker oftast ut spontant, och det finns i dagsläget ingen etablerad behandling. Tekovirimat är godkänt av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA och kan således användas i Sverige. Orthopoxvirusinfektion hos gravt immunsupprimerade patienter har ibland försöksbehandlats med olika kombinationer av tekovirimat (TPOXX), brincidofovir/cidofovir (Tembexa/Vistide), vaccinia-immunglobulin G och kirurgiska åtgärder. Tekovirimat hämmar virusproteinet p37 och därmed utträde av viruspartiklar från den infekterade cellen, medan brincidofovir är en DNA-synteshämmare, och kombinationsbehandling kan teoretiskt sett vara ett intressant alternativ. En synergistisk effekt mot kokoppor har påvisats med kombinationen tekovirimat och brincidofovir i djur- och cellstudier [10].

Det finns ett levande, i människa icke-replikerande vaccin (Imvanex, Bavarian Nordic) baserat på en mo-

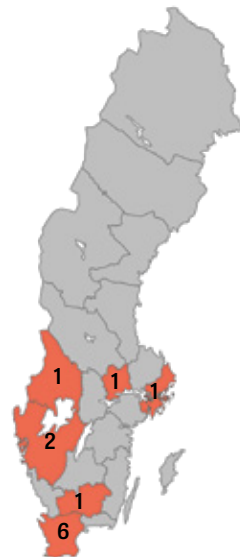
TABELL 1. Jämförelse av karakteristika från de 3 beskrivna fallen samt ytterligare 6 fall som smittats i Sverige

	Ålder	Kön	Immun-suppression	Hudlesion före infektion	Symtom-debut	Lokalisation	Feber	Lymfadenopati	Kirurgisk revision	Slutenvård (dagar)	Trolig smittkälla
Fall 1	17	K	Nej	Nej	September	Ansikte	+	+	+	10	Katt
Fall 2	57	M	Nej	Myggbett	Juni	Ansikte, underarm	+	+	+	5	Katt
Fall 3	2	M	Nej	Myggbett		Ansikte	-	?	-	3	Katt
Fall 4	5	M	Nej	Nej	Juli	Ansikte	-	+	-	5	Katt
Fall 5	33	K	Nej	Kattbett	Augusti	Hand	-	+	+	4	Katt
Fall 6	39	K	Nej	Nej		Underben	+	+	-	-	Katt
Fall 7	15	M	Nej	Eksem	Juli	Ansikte	+	+	-(punktioner)	-	Katt
Fall 8	60	K	Ja, organ-transplanterad	Nej	Juni	Disseminerad	+	+	+	> 200	Oklar
Fall 9	29	M	Nej	?	Juni	Arm	-	-	-	Nej	Katt

difererad vaccinia-stam som är utvecklat för användning mot smittkoppor, men som också är godkänt för mpox och kokoppor. Detta vaccin kan förväntas ge ett bra skydd, men det finns för närvarande ingen rekommendation om vaccination mot kokoppor. I det individuella fallet kan läkare bedöma om vaccinet ska användas som postexponeringsprofylax om en immun-supprimerad patient har exponerats för kokoppor via en infekterad katt eller gnagare [11].

Kokoppor omfattas inte av smittskyddslagen. Förhållningsregler enligt smittskyddslagen för smittade personer eller ägare till smittade djur är därför inte aktuella. Om sjukdomen skulle få en anmärkningsvärd utbredning, till exempel ett lokalt utbrott, kan infektionen hanteras enligt smittskyddslagens 2 kap 5 § [12].

Spridningspotentialen mellan människor bedöms som mycket låg eftersom endast ett fåtal fall med smitta mellan människor finns beskrivna och inga av dessa har bekräftats med sekvensering [13]. Endast ett fall av laboratoriesmitta finns beskrivet, och vård- och laboratoriepersonal verkar ha en minimal risk för att smittas med kokoppor i sin yrkesutövning [14]. Kluster av humanfall orsakas oftast vid hantering och distribution av tamrättor där det finns en gemensam smittkälla [15, 16]. Dessutom har flera utbrott bland kattdjur (Felidae) i fångenskap beskrivits, där även människor har smittats [17-19].



Figur 4. Den regionala fördelningen av samtliga 12 svenska rapporterade fall av kokoppor, inklusive 3 tidigare publicerade fall från Region Skåne.

För att undvika att smittas av kokoppsvirus gäller generella rekommendationer som att undvika direkt hudkontakt med vilda gnagare. För att förebygga smitta från en katt med synliga hudlesioner rekommenderas generellt god handhygien före och efter kontakt med kattens skadade hud, i samband med till exempel sårvård. Risken för smitta från asymtomatiska katter är inte väl utredd, inte heller hur länge katter kan tänkas bära på viruset eller om katter kan smitta varandra vid direktkontakt.

Sammanfattningsvis kan kokoppor orsaka behov av sjukhusvård och vara mycket besvärligt för individen. Diagnostik med specifik PCR finns vid Folkhälsomyndighetens laboratorium. Sannolikt finns ett mörkertal, och diagnosen bör övervägas vid svårläkta sår med typiskt utseende och anamnes med katt- eller gnagarkontakt. Immunsupprimerade individer kan utveckla en persisterande kokoppsinfektion som i sällsynta fall kan leda till allvarlig sjukdom och död. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2025;122:24110

REFERENSER

- Mauldin MR, Emerson GL, et al. Cowpox virus: what's in a name? *Viruses*. 2017;9(5):101.
- Babkin IV, Babkina IN, Tikunova NV. An update of orthopoxvirus molecular evolution. *Viruses*. 2022;14(2):388.
- Boylston AW. The myth of the milkmaid. *N Engl J Med*. 2018;378(5):414-5.
- Creighton C. A history of epidemics in Great Britain. Vol 2. From the extinction of plague to present time. Cambridge: Cambridge University Press; 1894. p. 531.
- Murray MH, Fyffe R, Fidino M, et al. Public complaints reflect rat relative abundance across diverse urban neighborhoods. *Front Ecol Evol*. Epub 28 Nov 2018. doi: 10.3389/fevo.2018.00189
- Baxby D, Bennett M, Getty B. Human cowpox 1969-93: a review based on 54 cases. *Br J Dermatol*. 1994;131(5):598-607.
- Shchelkunov SN, Marennikova SS, Moyer RW. Orthopoxviruses pathogenic for humans. New York: Springer; 2005. p. 12.
- Cronqvist J, Ekdahl K, Kjartansdottir A, et al. Cowpox - en kattsjuka hos människa. *Läkartidningen*. 1991;88:2605-6.
- Pahlitzsch R, Hammarin AL, Widell A. A case of facial cellulitis and necrotizing lymphadenitis due to cowpox virus infection. *Clin Infect Dis*. 2006;43(6):737-42.
- Siegrist EA, Sassine J. Antivirals with activity against mpox: a clinically oriented review. *Clin Infect Dis*. 2023;76(1):155-64.
- Nationell plan för vaccination mot mpox. EU-donerade och upphandlade vaccindoser. Version 2. Solna/Östersund: Folkhälsomyndigheten; 2024. Artikelnr 24139. p. 19-20.
- SFS 2004:168. Smittskyddslag.
- Tamulyte G, Lauraitis J, Ganceviciene R, et al. Cowpox virus infection in two brothers with possible human-to-human transmission. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(8):e8-10.
- McCollum AM, Austin C, Nawrocki J, et al. Investigation of the first laboratory-acquired human cowpox virus infection in the United States. *J Infect Dis*. 2012;206(1):63-8.
- Vogel S, Sárdy M, Glos K, et al. The Munich outbreak of cutaneous cowpox infection: transmission by infected pet rats. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(2):126-31.
- Ninove L, Domart Y, Vervel C, et al. Cowpox virus transmission from pet rats to humans, France. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(5):781-4.
- Kurth A, Straube M, Kuczka A, et al. Cowpox virus outbreak in banded mongooses (*Mungos mungo*) and jaguarundis (*Herpailurus yagouaroundi*) with a time-delayed infection to humans. *PLoS One*. 2009;4(9):e6883.
- Stagegaard J, Kurth A, Stern D, et al. Seasonal recurrence of cowpox virus outbreaks in captive cheetahs (*Acinonyx jubatus*). *PLoS One*. 2017;12(11):e0187089.
- Baxby D, Ashton DG, Jones DM, et al. An outbreak of cowpox in captive cheetahs: virological and epidemiological studies. *J Hyg (Lond)*. 1982;89(3):365-72.

SUMMARY

Cowpox – an underdiagnosed disease in Sweden?

Cowpox is an infection caused by the cowpox virus, a zoonotic DNA virus belonging to the genus Orthopoxvirus. The infection presents as a febrile illness with a characteristic eschar-like lesion. Humans are typically infected through contact with rodents or cats who have been in contact with rodents. The diagnosis is made using PCR. In this case series, we present eight cases of cowpox contracted in Sweden.