

Babesia-infektion kan vara vanligare i Sverige än vi tidigare trott

PARASITEN KAN SPRIDAS VIA FÄSTINGAR OCH BLODTRANSFUSION

Babesia är en intraerytrocytär parasit med mer än 100 beskrivna underarter som finns på alla bebodda kontinenter i världen. Babesia beskrevs första gången 1888 av den rumänske histopatologen Victor Babes. Vid inspektion av blodutstryk i mikroskop påminner utseendet om malariaparasiter (Figur 1).

Hos människa ger Babesia divergens, B microti och B venatorum upphov till sjukdom (babesios). Parasiten sprids i Sverige via den vanliga fästingen (*Ixodes ricinus*) som en zoonos och har länge varit känd inom veterinärmedicinen hos nötboskap [1]. Sjukdomen kallas då för »sommarsjuka« eller »blodhalning«.

Djur behandlas regelmässigt både profylaktiskt och terapeutiskt. Smittan är utbredd, och bland nötboskap i Sydsverige, där en del av djuren visade symtom på Babesia-infektion, påvisade en studie Babesia divergens i blodet hos 53 procent av djuren med molekylärbio-logisk teknik [2]. Rådjur hjälper också till att sprida smitta, och man har nyligen med PCR funnit 52 procent av djuren positiva för olika Babesia-arter, främst Babesia venatorum [3].

I en studie av fästingar i södra Sverige fann man att

HUVUDBUDSKAP

- Babesia är en malarialiknande parasit som är välkänd inom veterinärmedicinen och som sprids med fästingar till människor samt som möjlig transfusionssmitta.
- Symtom kan vara feber, trötthet och muskelvärk, men hos immunsupprimerade patienter eller vid rubbad mjältningsfunktion kan organsvikt och livshotande sjukdom snabbt uppkomma.
- I USA rapporteras drygt 2 000 fall per år.
- En ny studie från Sydsverige har visat att 16 procent av borreliainficerade personer också har antikroppar mot Babesia.
- Resultaten tyder på att Babesia kan vara vanligare än vi tidigare har trott och bör få ökad uppmärksamhet.

Joel Svensson, doktorand, ST-läkare, institutionen för laboratoriemedicin, Lunds universitet; klinisk kemi och farmakologi, Medicinsk service

Vladimir Lj Lazarevic, överläkare, VO hematologi, onkologi och strålningsfysik

Jonas Bläckberg, överläkare, infektionskliniken

Martin L Olsson, professor, överläkare, klinisk immunologi och transfusionsmedicin

Kristina E M Persson, lektor, överläkare, klinisk kemi och farmakologi; de båda sistnämnda Medicinsk service och institutionen för laboratoriemedicin, Lunds universitet; samtliga Region Skåne
 ● kristina.persson@med.lu.se

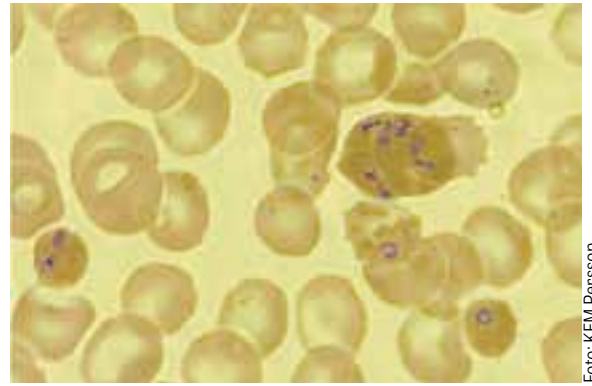


Foto: KEM Persson

Figur 1. Blodutstryk från patient med Babesia venatorum-infektion.

mer än 4 procent var infekterade med humanpatogena Babesia-arter [1]. Det som också kan tyckas överraskande i denna studie är att den klart vanligaste underarten av Babesia som hittades var Babesia microti, vilken främst tidigare betraktats som en smitta i Nordamerika.

Babesios hos människa i Sverige och Europa

Sporadiska fall bland människor i Sverige har beskrivits de senaste decennierna, bl a i Halmstad och Göteborg, där fördröjd diagnos i ett fall orsakade relativt svår sjukdom innan rätt behandling kunde initieras. I ett fall från Uppsala blev en 34-årig splenektomerad men i övrigt frisk man relativt hastigt svårt sjuk med intensivvårdskrävande multipel organsvikt. Efter några dygns vårdtid upptäcktes vid mikroskopi av blodutstryk en massiv parasitemi med Babesia divergens i 40 procent av de röda blodkropparna; efter insättning av korrekt behandling förbättrades patienten snabbt [4].

I ett nyare fall från Lund beskrev vi en långdragen sjukdomsperiod med flera inneslående vårdtillfällen med oklara feberepisoder hos en patient med tidigare hematologisk malignitet och splenektomi i sjukhistorien. Förbättring uteblev trots bredspektrumbehandling mot bakterier, virus och svamp. Ett flertal granskningar av leukocyter gjordes i mikroskop av både benmärg och blod utan att parasiterna upptäcktes, trots flera procents parasitemi vid upprepade tillfällen (vilket sågs vid eftergranskning av erythrocyterna när diagnosen var känd). Till slut upptäcktes accidentellt Babesia venatorum-parasiter i ett blodutstryk, och patienten blev snabbt förbättrad med adekvat behandling [5].

Dessa fallrapporter illustrerar fördröjd diagnostik på grund av att diagnosen babesios ofta befinner sig utanför den dagliga medvetenheten i kliniken. De visar också på potentiellt letala sjukdomsförlopp om inte rätt diagnos hade fastställts.

Vi har i Skåne nyligen påvisat att en betydande andel av borreliainficerade personer (16,3 procent) hade antikroppar mot antingen Babesia divergens eller Babesia microti, jämfört med en frisk kontrollgrupp där 2,5 procent hade antikroppar mot någon av Babesia-arterna [6]. Individerna med Babesia-antikroppar hittades spridda över landskapet med främst

»Resultaten innebär att Babesia-infektioner skulle kunna vara förvånansvärt vanliga i Sverige bland personer som har exponerats för fästingbett.«

enbart IgG-svar, men det fanns också några personer med positiva IgM-titrar som tecken på pågående eller nyligen genomgången infektion.

Resultaten innebär att Babesia-infektioner skulle kunna vara förvånansvärt vanliga i Sverige bland personer som har exponerats för fästingbett.

I Tyskland har en liknande studie gjorts på borrelia-patienter, där seroprevalensen för Babesia-antikroppar var 11,5 procent [7].

Det finns också en risk att Babesia är ett större problem hos patienter med tillstånd som påverkar immunförsvaret [8]. I en studie där man använt DNA för påvisning av patogenen bekräftades att det verkligen var Babesia microti som hade påvisats hos människor [9]. Även immunkompetenta patienter kan insjukna med allvarlig sjukdom [10, 11].

Om man jämför prevalensen av Babesia och borrelia hos fästingar i södra Sverige [1, 12] med resultatet från vår antikropsstudie [6] stämmer de ganska väl överens, vilket stärker antagandet att människor som har antikroppar mot Babesia verkligen haft en sådan infektion.

Välkänd i USA – fruktad inom transfusionsmedicin

I USA är medvetenheten om babesios en annan. Framför allt är det infektioner med arten Babesia microti som diagnostiserats. Nio delstater betraktas som Babesia-endemiska och står för nästan hela rapporteringen av patienter. Under 2017 anmäldes 2 368 fall av totalt knappt 60 000 fall av fästingburna sjukdomar som rapporterades till USA:s nationella folkhälsomyndighet Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hälften av patienterna med babesios var i behov av inneliggande vård med en medianvårdtid på 4 dygn [13]. Dödligheten i sjukdomen var i dessa material 0,5 procent, men den var avsevärt högre vid samtidig immunosuppression eller om smittan skett via blodtransfusion [14, 15].

Mer än 200 fall av blodtransfusionsorsakad Babesia-smitta har rapporterats i USA. I en studie sammanfattas 3 799 fall av babesios från staten New York under perioden 2004–2015. Av dessa var 55 transfusionsöverförda, varav 2 (4 procent) hade dödlig utgång [16]. I Sverige screenas donerat blod före transfusion för en rad agens i syfte att skydda blodmottagarna, vilka ofta är sårbara för att utsättas för nya smittor. Dock sker ingen screening för Babesia.

I USA betraktas nu Babesia i erytrocytkoncentrat som den mikrobiella smitta som, tillsammans med Staphylococcus aureus i trombocyt koncentrat, medför högst transfusionsrelaterad dödlighet. Av en sam-

manställning från den amerikanska livsmedels- och läkemedelsmyndigheten FDA (Food and Drug Administration) av dödliga transfusionskomplikationer i USA under åren 2012–2016 framgår att 4 av 19 fall (21 procent) av transfusionsöverförd mikrobiell smitta knutits till Babesia, lika många som knutits till Staphylococcus aureus [17].

Berörda myndigheter i USA rekommenderar numera att blodtransfusioner screenas för Babesia i de endemiska delstaterna, och tvingande regelverk är på väg efter det att två metoder för detektion av antikroppar respektive DNA har godkänts av FDA 2018. Det har även föreslagits att screening ska utföras över hela USA [18–21].

Parallellt med försöken att skydda blodmottagarna från Babesia-smitta pågår forskning för att bättre förstå parasitens patogenes och möjliggöra utveckling av vaccin. Bland annat har en kartläggning av parasitens hela genom publicerats [22], och invasionsreceptorer på de röda blodkropparnas yta har identifierats [23]. Liksom vid malaria utgör blodgruppsmolekyler mål för parasitens angrepp.

Kliniska aspekter

För babesios som fästingburen infektion är nyinsjuknande under sommarhalvåret mest sannolikt, medan risken för transfusionssmitta verkar föreligga under hela året. Mindre vanliga smittvägar såsom i samband med transplantation av solida organ och transplacenta överföring har också beskrivits [24, 25].

Symtomatologin är varierande och av allmän karaktär med periodisk feber, frossa, svettningar, myalgi och huvudvärk [24]. I mer allvarliga fall har njursvikt, hemolytisk anemi, ARDS (akut respiratoriskt stressyndrom; chocklunga), DIC (disseminerad intravasal koagulation) eller till och med HLH (hemofagocyterande lymfocytos) setts [4, 5, 24]. Immunsuppression, rubbad mjältfunktion och immunmodulerande medicinering nämns ofta som tydliga riskfaktorer för en mer allvarlig sjukdom [24].

Risk för saminfektion med Borrelia burgdorferi och Babesia finns, och eftersom symtomatologin är överlappande kan det i vissa fall vara svårt att veta vilken av infektionerna som påverkar patienten mest [26].

Laboratorieanalyser som förändras vid babesios är tecken på hemolytisk anemi med stegrat LD och sänkt haptoglobin, men även mer specifika fynd som trombocytopeni och stegrade levermarkörer (ALAT, ALP) ses ofta [24]. Diagnostiska metoder innefattar mikroskopi av blodutstryk med Giemsa-färgning för

»För babesios som fästingburen infektion är nyinsjuknande under sommarhalvåret mest sannolikt, medan risken för transfusionssmitta verkar föreligga under hela året.«

visuellt påvisande av parasiten samt PCR och indirekt diagnostik i form av antikroppsdetektering. De två sistnämnda saknas i rutin i Sverige i dag, men PCR-diagnostik finns inom forskningsverksamheter.

Behandlingsmässigt rekommenderas en kombinationsregim med antibiotika (tex klindamycin eller makrolid) och malarialäkemedel såsom kinin. Ofta behövs en lång behandlingstid för att bli av med parasiterna.

Medvetenheten bör öka

Sammanfattningsvis verkar babesios vara vanligare i Sverige än vi tidigare har trott. För att säkrare kunna fastslå prevalensen krävs dock ytterligare studier som innefattar olika diagnostiska metoder, men också studier från olika delar av landet och från olika patientgrupper.

Sannolikt finns det fall med olika allvarlighetsnivå, från asymtomatiska och subkliniska fall med ett

sjävläkande förlopp (men där risk för transfusions-smitta till känsliga patientgrupper föreligger) till fall där annan diagnos (tex borrelios) är fastställd och där även behandlingen i vissa fall kan tänkas ha viss effekt mot Babesia-parasiten, men också fall där diagnosen missas hos svårt sjuka patienter.

Medvetenheten om Babesia bör öka i norra Europa och Sverige, framför allt vid fall av oklar feber efter blodtransfusion eller hos immunsupprimerade eller splenektomerade patienter, men också för att förhindra att i övrigt friska personer sprider smittan vidare vid blodgivning. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2019;116:FL4D

REFERENSER

- Karlsson ME, Andersson MO. Babesia species in questing Ixodes ricinus, Sweden. *Ticks Tick Borne Dis*. 2016;7(1):10-2.
- Andersson MO, Vichová B, Tolf C, et al. Co-infection with Babesia divergens and Anaplasma phagocytophilum in cattle (Bos taurus), Sweden. *Ticks Tick Borne Dis*. 2017;8(6):933-5.
- Andersson MO, Bergvall UA, Chirico J, et al. Molecular detection of Babesia capreoli and Babesia venatorum in wild Swedish roe deer, Capreolus capreolus. *Parasit Vectors*. 2016;9:13-5.
- Uhnou I, Cars O, Christensson D, et al. First documented case of human babesiosis in Sweden. *Vol. 24, Scand J Infect Dis*. 1992;24(4):541-7.
- Bläckberg J, Lazarevic VL, Hunfeld KP, et al. Low-virulent Babesia venatorum infection masquerading as hemophagocytic syndrome. *Ann Hematol*. 2018;97(4):731-3.
- Svensson J, Hunfeld KP, Persson KEM. High seroprevalence of Babesia antibodies among Borrelia burgdorferi-infected humans in Sweden. *Ticks Tick Borne Dis*. 2019;10(1):186-90.
- Hunfeld K, Lambert A, Kampen H, et al. Seroprevalence of Babesia infections in humans exposed to ticks in midwestern Germany. *J Clin Microbiol*. 2002;40(7):1-7.
- Pawelczyk A, Bednarska M, Kowalska JD, et al. Seroprevalence of six pathogens transmitted by the Ixodes ricinus ticks in asymptomatic individuals with HIV infection and in blood donors. *Sci Rep*. 2019;9(1):2117.
- Moniuszko-Malinowska A, Swiecicka I, Dunaj J, et al. Infection with Babesia microti in humans with non-specific symptoms in North East Poland. *Infect Dis*. 2016;48(7):537-43.
- Gonzalez LM, Rojo S, Gonzalez-Camacho F, et al. Severe babesiosis in immunocompetent man, Spain, 2011. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(4):724-6.
- Kennedy-Snodgrass C, Muddasani R, Obayomi M, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to Babesia in an immunocompetent adult. *Am J Hematol*. 2019;94(3):379-83.
- Wilhelmsson P, Fryland L, Börjesson S, et al. Prevalence and diversity of Borrelia species in ticks that have bitten humans in Sweden. *J Clin Microbiol*. 2010;48(11):4169-76.
- Centers for Disease Control and Prevention. Tickborne disease surveillance data summary. 10 jan 2019. <https://www.cdc.gov/ticks/data-summary/index.html>
- Vannier EG, Diuk-Wasser MA, Ben Mamoun C, et al. Babesiosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29(2):357-70.
- Menis M, Forshee RA, Kumar S, et al. Babesiosis occurrence among the elderly in the United States, as recorded in large Medicare databases during 2006-2013. *PLoS One*. 2015;10(10):1-12.
- Linden JV, Prusinski MA, Crowder LA, et al. Transfusion-transmitted and community-acquired babesiosis in New York, 2004 to 2015. *Transfusion*. 2018;58(3):660-8.
- Ellingson KD. Fatalities reported to FDA following blood collection and transfusion. *Annual summary for fiscal year 2016*. <https://www.fda.gov/media/111226/download>
- Stramer SL, Dodd RY. Transfusion-transmitted diseases. In: Hoffmann R, Benz Jr EJ, Silberstein LE, et al (editors). *Hematology. Basic principles and practice*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017: p. 1803-22.
- AABB. AABB babesiosis risk-based decision-making assessment report. 2017. <http://www.aabb.org/tm/Documents/Babesia-RBDM-Report.pdf>
- Moritz ED, Winton CS, Tonnetti L, et al. Screening for Babesia microti in the U.S. *Blood Supply*. *N Engl J Med*. 2016;375(23):2236-45.
- US Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration (FDA), Center for Biologics Evaluation and Research. Recommendations for reducing the risk of transfusion-transmitted babesiosis. Guidance for industry. 2018. <https://www.fda.gov/media/114847/download>
- Cuesta I, González LM, Estrada K, et al. High-quality draft genome sequence of Babesia divergens, the etiologic agent of cattle and human babesiosis. *Genome Announc*. 2014;2(6):14-5.
- Lobo CA. Babesia divergens and Plasmodium falciparum use common receptors, glycoporphins A and B, to invade the human red blood cell. *Infect Immun*. 2005;73(1):649-51.
- Hildebrandt A, Gray JS, Hunfeld KP. Human babesiosis in Europe: what clinicians need to know. *Infection*. 2013;41(6):1057-72.
- Herwaldt BL, Linden JV, Bosserman E, et al. Transfusion-associated babesiosis in the United States. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):509-20.
- Diuk-Wasser MA, Vannier E, Krause PJ, et al. Coinfection by the tick-borne pathogens Babesia microti and Borrelia burgdorferi: ecological, epidemiological and clinical consequences. *Trends Parasitol*. 2016;32(1):30-42.

SUMMARY

Babesiosis could be more common in Sweden than previously thought

Babesia is a malaria-like, intraerythrocytic parasite with more than 100 different species. It is a zoonosis and some of the species are transmitted to humans by ticks and also as a possible transfusion-transmitted infection. In Sweden the disease has been well known in veterinary medicine for a long time, but only a few but severe cases have

been published in humans during the last decades. Common symptoms from human Babesia infections (babesiosis) are fever, chills and myalgia and they vary from subclinical to potentially fatal among those with risk factors such as immunosuppression and splenectomy. In the U.S. more than 2,000 cases of babesiosis are found yearly and it is one of the most frequent fatal

infections following blood transfusion. A study from southern Sweden has recently revealed a seroprevalence of 16% of Babesia antibodies among Borrelia-infected persons. These results indicate that there is a need to broaden awareness of Babesia in Sweden.