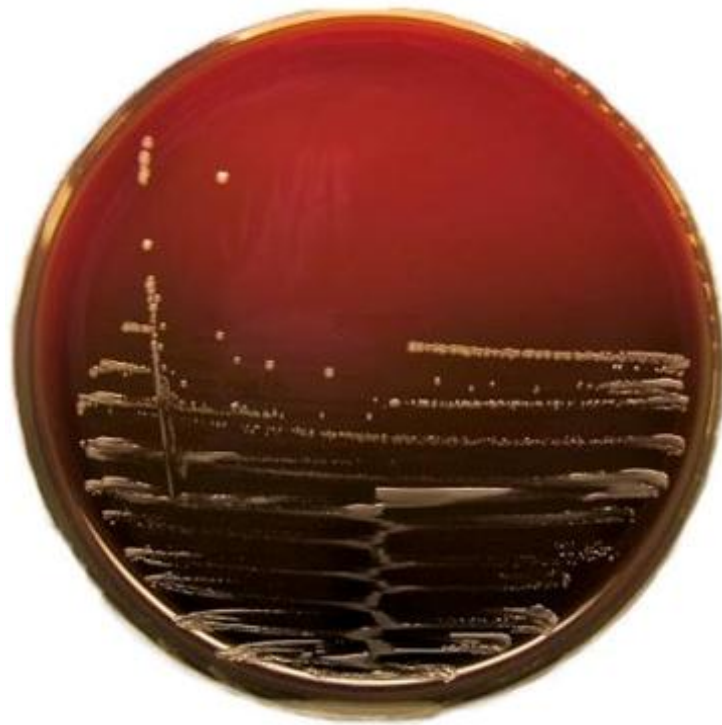




Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

# Brucellos - en zoonos med många olösta frågor

*Josefine Dahl*



---

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014: 24

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2014

---





Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## **Brucellos - en zoonos med många olösta frågor**

Brucellosis - a zoonosis with many unsolved questions

*Josefine Dahl*

**Handledare:**

Susanna Sternberg Lewerin, SLU, Institutionen för bakteriologi och livsmedelssäkerhet

**Examinator:**

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Nivå:** Grund, G2E

**Utgivningsort:** SLU Uppsala

**Utgivningsår:** 2014

**Omslagsbild:** [www.vetbact.org](http://www.vetbact.org), Karl-Erik Johansson, Berit Juvall och Lennart Melin

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014: 24  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

**On-line publicering:** <http://epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** Brucella, brucellos, reproduktionsstörningar, patogenes, dräktighet, erytritol

**Key words:** Brucella, brucellosis, reproductive disorders, pathogenesis, pregnancy, erythritol



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning .....	1
Summary .....	2
Inledning.....	3
Material och metoder .....	3
Litteraturoversikt.....	3
Brucellos.....	3
Symptom .....	4
Smittspridning .....	4
Patogenes.....	5
Erytritol .....	6
Djurslagsskillnader.....	7
Brucellos hos gravida kvinnor.....	7
Behandling och förebyggande åtgärder.....	8
Diskussion .....	9
Litteraturförteckning .....	13



## **SAMMANFATTNING**

Brucellos är en zoonos som förekommer världen över och orsakar ekonomiska förluster och ohälsa hos djur och människor. Brucellos är en kronisk bakteriell infektion som orsakas av en intracellulär gramnegativ bakterie ur släktet *Brucella*. Infektionen kan drabba ett flertal däggdjursarter och däribland människan. *B. melitensis*, *B. abortus* och *B. suis* anses ha störst zoonotisk potential och kan orsaka allvarlig sjukdom hos människor. Hos djur ses främst reproduktionsstörningar medan människor får en influensaliknande symptom med undulerande feber.

Syftet med den här studien är att översiktligt redogöra för brucellos som sjukdom med fokus på bakteriens patogenes, samt besvara frågeställningen varför bakterien har en tropism till reproduktionsorganen hos djur och därmed orsakar reproduktionsstörningar. Studien diskuterar även varför det är ovanligt med abort hos kvinnor.

Mekanismen för bakteriens tropism till reproduktionsorganen och hur aborter uppkommer är inte helt klarlagt. Det är viktigt att alla aborter i sen dräktighet betraktas som misstänkt fall av brucellos. En viktig faktor för bakteriens tropism till reproduktionsorganen och tillväxt i trofoblastcellerna är sockeralkoholen erytritol. Erytritol är en tillväxtfaktor för bakterien och den ökande tillväxten av bakterier i placentan kan medföra bildning av lesioner och placentit. Placentit kan vara en anledning till att inducerade aborter uppstår. Frånvaro av erytritol i human placenta och foster kan vara en bidragande faktor till färre spontana aborter hos människor än hos djur.

Människor som dagligen hanterar smittade djur och infekterat material utsätts för en stor smittorisk. Bekämpning av brucellos uppnås bäst genom kontroll eller utrotning av sjukdomen hos djur, eftersom frekvensen av humanfall är kopplat till antal djur som insjuknar. Vaccination är ett viktigt steg i kampen mot brucellos, men ytterligare vaccinutveckling och kunskap om olika aspekter av sjukdomen krävs för att utrota sjukdomen. Framtida utmaningar är att förbättra kunskapen om bakterien och fortsätta bekämpningen av sjukdomen, där den vilda reservoaren måste tas i beaktande. Vidare forskning angående bakteriens värdpreferenser och interaktioner samt tropism till vävnader i reproduktionsorganen är viktigt för att förbättra sjukdomsläget för såväl djur som människor världen över.

## SUMMARY

Brucellosis is a zoonotic disease that occurs worldwide. It causes economic losses and presents a threat to animal and human health. Brucellosis is a chronic bacterial infection caused by intracellular gram-negative bacteria of the genus *Brucella*. The infection can affect several mammalian species, including humans. *B. melitensis*, *B. abortus* and *B. suis* are considered to have the largest zoonotic potential and can cause serious illness in humans. In animals, reproductive disorders are predominant, while humans get a flu-like symptoms with undulating fever.

The purpose of this study is to give an overview of brucellosis as a disease with a focus on the bacterial pathogenesis, and to answer the question why the bacteria have a tropism for the reproductive organs of animals, causing reproductive disorders. The study also discusses why it is unusual with abortions in women.

The mechanism of bacterial tropism to reproductive organs and how abortion occurs are poorly understood. It is important that all abortions in late pregnancy are considered as suspected *Brucella* infection. An important factor for bacterial tropism to the reproductive organs and growth in trophoblast cells is the presence of erythritol. Erythritol is a growth factor for *Brucella* spp. The increasing growth of bacteria in the placenta may result in the formation of lesions and placentitis. Placentitis may be one reason that induced abortions occur. Absence of erythritol in human placenta and fetus may be one reason for fewer observations of spontaneous abortions in humans than in animals.

People who daily handle infected animals and materials have a high risk of infection. The prevention of human brucellosis is best achieved by control or eradication of the disease in animals, because the frequency of human cases is related to the prevalence in animals. Vaccination is an important step in the combating of brucellosis, but further vaccine development and knowledge of various aspects of the disease are required to eradicate the disease. Future challenges include improving knowledge of the bacteria and continue the fight against the disease, where the presence of wildlife reservoirs must be considered. Further research on the bacterial host preferences and interactions as well as tropism for tissues of the reproductive tract is essential to improve the situation for both animal and human health worldwide.



## INLEDNING

Brucellos är en utbredd zoonos som finns världen över och har en stor samhällspåverkan såväl ekonomiskt som socialt. Brucellos är en infektion som orsakas av intracellulära gramnegativa bakterier inom genus *Brucella*, som kan infektera ett flertal däggdjursarter däribland människan. Infektionen orsakar stora ekonomiska förluster hos djurbesättningar på grund av reproduktionsstörningar som abort, infertilitet och kastningar. Hos människor orsakar brucellos undulerande feber som är en systemisk infektion. I länder med hög förekomst av brucellos hos djur ses också fler fall hos människor. Förmågan hos bakterien att invadera, överleva under långa perioder och föröka sig inuti värdceller gör brucellos till en allvarlig sjukdom som bör bekämpas (SVA, 2012; Quinn et. al., 2011).

Den här litteraturstudiens syfte är att översiktligt redogöra för brucellos som sjukdom, hur *Brucella* spp. infekterar sitt värdjur, djurslagskillnader och besvara frågeställningen varför bakterien har en tropism till reproduktionsorganen hos djur och därmed orsakar reproduktionsstörningar. Studien diskuterar även varför det är ovanligt med abort hos kvinnor.

## MATERIAL OCH METODER

Det här är en litteraturstudie som främst grundar sig på vetenskapliga artiklar. Olika databaser såsom Web of Science, PubMed och Google Scholar har använts för att hitta relevanta vetenskapliga artiklar. Sökningen har skett med engelska sökord som brucella, brucellosis, reproductive disorders, pathogenesis, erythritol, pregnancy m.fl. Trunkering av sökord har även använts. En del artiklar har även hittats genom sökning i artiklarnas referenslistor. Ytterligare information har hämtats från facklitteratur, lagar och förordningar och olika myndigheters hemsidor.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Brucellos

*Brucella* spp. är ett släkte av intracellulära gramnegativa bakterier som orsakar brucellos, och som kan infektera ett flertal olika däggdjursarter inklusive människan. Brucellos är en kronisk bakteriell infektion och en viktig zoonos som förekommer i stora delar av världen, främst i utvecklingsländerna. De nordiska länderna är i princip fria från brucellos. Brucellos är en anmälningspliktig sjukdom enligt smittskyddslagen (SFS 2004:168) och omfattas av epizootilagen (SFS 1999:657) hos livsmedelsproducerande djur (SVA, 2012).

Nio arter inom släktet *Brucella* har identifierats och samtliga arter är patogena (Tabell 1). Arterna är till stor grad genetisk lika, men varje art tycks ha predilektion till ett specifikt värdjur. *Brucella* spp. kan emellanåt infektera andra djurarter och därför kan bakterien orsaka sjukdom hos ett flertal olika djurarter inklusive människan. De olika underarterna karakteriseras främst av individuella skillnader avseende huvudsakliga värdjur och patogenicitet men även koloniernas utseenden vid bakterieodling och resultat av biokemiska tester (Xavier et al., 2010; Quinn et al., 2011).

Tabell 1. *Brucella*arternas värdpreferenser och zoonotiska potential (Xavier et al., 2010; Quinn et al., 2011)

Art	Värdjur	Zoonotisk potential
<i>B. melitensis</i>	Getter, får	Hög
<i>B. abortus</i>	Nötkreatur	Måttlig
<i>B. suis</i>	Svin	Måttlig
<i>B. canis</i>	Hundar	Mild
<i>B. ovis</i>	Får	Försumbar
<i>B. ceti</i>	Valar	Mild
<i>B. pinnipedialis</i>	Sälar	Mild
<i>B. neotomae</i>	Skogsråttor	Försumbar
<i>B. microti</i>	Sorkar	Försumbar

### Symptom

*Brucella* spp. har tropism för både honliga och hanliga reproduktionsorgan hos djur. Symptomen kännetecknas främst av reproduktionsstörningar. Hos hondjur ses aborter i sen dräktighet, kastningar, kvarbliven efterbörd, placentit och metrit. Hos handjur ses orkit, epididymit och även infertilitet. Resultatet av infektionen beror på typ av bakterieart, infektionsdos och värdjurets mottaglighet. Könsmogna djur är ofta mer mottagliga för infektionen (Xavier et al., 2010).

Djur får inte feber av brucellos medan människor får en systemisk infektion som kallas undulantfeber eller maltafeber med influensaliknande symptom. Symptomen kan komma och gå med undulerande feber, svettningar, ledvärk, illamående, depression och sömnsvårigheter. Kronisk brucellos kan utvecklas med komplikationer som artrit, osteomyelit eller endokardit som följd (SVA 2012; Xavier et al., 2010).

### Smittspridning

Brucellabakterier urskiljs från infekterade djur i vätskor som mjölk, sperma och vaginalsekret eller via fostervävnader från kastade foster, fosterhinnor eller efterbörd och smittar andra individer som kommer i kontakt med dessa material. Bakterierna kan infektera via sår, slemhinnor, inhalation av aerosoler av förorenat damm, urin eller faeces, eller via transplacental överföring. Människor blir ofta infekterade genom intag av opastöriserade mejeriprodukter. I områden där brucellos förekommer hos idisslare är opastöriserad mjölk eller ost riskprodukter. För att ta död på bakterien bör mjölk pastöriseras innan konsumtion. Frekvensen humanfall är tydligt förknippad med förekomsten hos djur (Quinn et al., 2011; Xavier et al., 2010).

Infekterade djur blir reservoarer för smittämnet och infektionen kvarstår ofta på obestämd tid, de kan vara smittbärare resten av livet (Quinn et al., 2011). Det finns en stor smittorisk för veterinärer, bönder, slakteripersonal och personal på laboratorier som hanterar smittade djur eller infekterat material. Brucellos är en lättförvärvad laboratorieinfektion, och därför krävs

strikt säkerhetsåtgärder vid hantering av infekterade prover. World Health Organization (WHO) klassificerar *Brucella* spp. till smittskyddsklass III och ett säkerhetslaboratorium krävs vid hantering av misstänkta prover (OIE, 2009).

## Patogenes

Brucellabakteriernas förmåga att replikera intracellulärt är avgörande för deras patogenicitet (Salcedo et al., 2013). *Brucella* spp. invaderar epitelcellerna hos värdjuret, oftast via magtarmkanalen eller respirationsvägarna. M-cellerna i magtarmkanalen är en viktig passage för bakterien. Bakterien kan överleva och replikera intracellulärt i både fagocytiska och icke-fagocytiska värdceller, där makrofager, dendritiska celler, och trofoblaster är de huvudsakliga målcellerna. *Brucella* spp. kan etablera en nisch i värdcellen, en miljö som möjliggör replikation och överlevnad. Bakterien har förmåga att manipulera värdjurets immunsvaret till sin egen fördel och i värdcellen förblir bakterierna skyddade från immunsvaret (Xavier et al., 2010).

Virulensfaktorer är viktiga för att bakterien ska kunna bli en framgångsrik patogen och därmed undvika värdens immunförsvar men även kunna invadera och spridas vidare till en ny värd. *Brucella* spp. saknar många klassiska bakteriella virulensfaktorer som exotoxiner, kapsel, flagell, plasmid eller endotoxiskt lipopolysackarid (LPS) (Xavier et al., 2010). *Brucella* spp. har LPS men de har andra egenskaper än vad det klassiska LPS har hos andra gramnegativa bakterier. De har en låg endotoxicitet och en hög motståndskraft mot nedbrytning i makrofager och därmed skydd mot immunsvaret (Lapaque et al., 2005). LPS hos *Brucella* spp. kan förekomma i S-formen (Smooth) eller R-formen (Rough) beroende på uttrycket av O-polysackaridkedjan, som är en komponent i det yttre membranet. S-formen av LPS är mer virulent än R-formen (Quinn et al., 2011). LPS utgör en viktig virulensmekanism för både extra- och intracellulära antimikrobiella mekanismer hos värdjuret, men även intracellulär överlevnad och replikering av bakterien (Xavier et al., 2010).

Brucellabakterierna låter sig bli fagocyterade av makrofager för att kunna tas upp intracellulärt och bilda en så kallad brucella-innehållande vakuol (BCV). *Brucella* spp. kan förhindra mognaden av en fagosom genom samverkan mellan S-formen av LPS och lipidaggregat som bidrar till inhibering av fagosom- och lysosomfusionen. S-formen av LPS ger även skydd mot antibakteriella mekanismer som kväveoxid, fria radikaler, och lysozym, som är viktiga för makrofager och neutrofiler. *Brucella* spp. förhindrar att fagosomen fuserar med lysosomer och därmed förhindras bildningen av en fagolysosom som innehåller bakteriedödande och nedbrytande enzymer. Fagosomen upprätthåller en miljö som är gynnsam för bakterierna. Försurning av fagosomen utlöser uttryck av bakteriella gener som är väsentliga för den intracellulära överlevnaden. (Xavier et al., 2010)

*Brucella* spp. uttrycker ett IV- sekretionssystem (T4SS) som är kodat av *virB* protein. T4SS är ett transportsystem som utgör en virulensfaktor och bidrar till bakteriens patogenicitet. Sekretionssystemet är utvecklat för att kunna transportera effektorproteiner från bakterien genom den komplexa cellväggen och in till värdcellen. Effektorproteinerna som utsöndras spelar en viktig roll i mognaden av vakuolen och dess transport till, och fusion med det endoplasmatiska nätverket (ER). BCV omdirigeras till ER där *Brucella* spp. kan replikera.

Framgångsrikt inträde av bakterierna i värdcellen är ett avgörande steg i etableringen av en infektion (Quinn et al., 2011; Xavier et al., 2010).

Dendritiska celler infekteras lättare av *Brucella* spp. än vad makrofager gör. Bakterierna kan överleva och replikera på liknande sätt som hos makrofager. Dendritiska celler har två viktiga egenskaper som gör dem till en utmärkt bärare för brucella; hög tolerans för bakteriell tillväxt och migrationsegenskaper som är viktigt vid spridning av patogenen (Xavier et al., 2010).

Under det tidiga stadiet av infektionen transporteras *Brucella* spp av makrofager och dendritiska celler till de regionala lymfknutorna. Bakterierna sprider sig sedan i blodcirkulationen och infektionen utvecklas till en bakteriemi och kolonisering av reproduktionsorganen där bakterierna företrädesvis replikerar i trofoblaster (Quinn et al., 2011). Trofoblaster är icke-fagocytiska celler som finns i placentan och är bakteriens huvudsakliga målcell (Roop II et al., 2004). Trofoblaster är epitelceller som bildar det yttre skiktet i en blastocyst. Efter befruktningen förankrar trofoblastcellerna embryot i livmoderns slemhinna. Trofoblastcellers uppgift är att medverka till placentans uppbyggnad och förse embryot med näring (Sjaastad et al., 2010).

Stadiet i dräktigheten har betydelse för den intracellulära replikeringen i trofoblastiska celler. Koncentrationerna av erytritol och steroidhormoner ökar under den sista tredjedelen av dräktigheten och det är då den bakteriella tillväxten i trofoblasterna är som störst. Förmågan att replikera snabbt i trofoblaster kan leda till störningar och lesioner i placentan och infektion av fostret, vilket resulterar i abort eller svagfödda och infekterade avkommor (Roop II et al., 2004). Bakterierna kan även orsaka placentit, vilket förhindrar transporten av näringsämnen till fostret och kan ge upphov till fetal stress och död. Hormonella förändringar i den infekterade placentan är också en bidragande faktor till abort. Infektionen ger en ökning av prostaglandin  $F_{2\alpha}$ , östrogen och kortisol och en minskning av progesteron, som annars induceras under förlossningsprocessen (Xavier et al., 2010).

### **Erytritol**

Erytritol är en sockeralkohol med fyra kolatomer som finns i placenta hos kor, getter, får och saggor (Petersen et al., 2013). Erytritol finns även i andra organ som juvret och epididymis, som också är målorgan för *Brucella* spp. (Quinn et al., 2011). Förekomsten av erytritol i placentan hos kor, saggor och små idisslare har ansetts förklara brucellabakteriernas tropism till reproduktionsorganen, men även bakteriens förmåga att replikera snabbt till höga antal som sedan bidrar till aborter (Petersen et al., 2013).

*Brucella* spp. har förmåga att katabolisera erytritol och föredrar erytritol framför andra sockerarter (Rodríguez et al., 2012). Petersen et al., (2013) gjorde en studie på möss, där en gel innehållande 10 % glukos injicerades i den nedre delen av ryggen på vänster sida hos mössen och 10 % erytritol injicerades i den nedre delen av ryggen på höger sidan av mössen. Sedan injicerades en virulent stam av *B. melitensis* intraperitonealt hos alla fyra möss. Tre dagar efter inokulation var förekomsten av bakterier mycket högre där erytritol injicerades jämfört med glukos hos alla möss.

*Brucella* spp. använder erytritol som en tillväxtfaktor (Jain et al., 2012). Placentala trofoblaster producerar detta socker, som ökar i koncentration i senare delen av dräktigheten. De höga koncentrationerna av erytritol i placentan sammanfaller med den period då dräktiga nötkreatur är som mest mottagliga för infektion av *B. abortus*. Erytritol anses ha en direkt anknytning till *B. abortus* virulens (Bellaire et al., 2003).

### **Djurslagsskillnader**

Både *B. melitensis* och *B. abortus* har reproduktionsorganen som predilektionsställe och bakterien lokaliseras främst till den dräktiga livmodern. *B. melitensis* smittar får och getter och är vanligast förekommande i länder runt Medelhavet, Mellanöstern, Centralasien och delar av Sydamerika. Sjukdomen är mer allvarlig och utdragen hos getter och de tenderar att vara mer mottagliga för infektionen än får. *B. melitensis* är den art som är mest patogen för människan. Denna art kan emellanåt även infektera nötkreatur. *B. abortus* orsakar brucellos hos nötkreatur och sjukdomen är spridd i större delar av världen men har utrotats eller minskat i prevalens i många länder på senare tid på grund av bekämpningsprogram. Bakterien kan emellanåt även infektera får, getter, svin och hästar, men hos hästar ses främst bursit och artrit. (Quinn et al., 2011)

Infektion hos idisslare orsakad av *B. melitensis* och *B. abortus* kan leda till en lätt till måttlig mastit, vilket resulterar i intermitterent utsöndring av bakterier i mjölken. Det kan dock vara svårt att se kliniska tecken på mastit hos getter. Ungefär två tredjedelar av alla akuta infektioner hos getter orsakade av *B. melitensis* leder till en infektion i juvret. Bakterien kan orsaka inflammation i juvervävnaden vilket är en trolig orsak till den minskade mjölkproduktionen hos infekterade djur. Hos kor ses också en minskad mjölkproduktion och ett ökat antal somatiska celler i mjölken. (Xavier et al., 2010)

*B. suis* orsakar brucellos hos svin och är vanligast i Latinamerika och Asien men förekommer då och då även i USA. *B. suis* är den enda art av *Brucella* som orsakar en systemisk och generaliserad infektion. Bakterien ger upphov till en långvarig bakteriemi och kronisk inflammation i reproduktionsorganen hos suggor och galtar. Bakterien kan infektera ett flertal andra organ och bland annat ge upphov till lesioner i ben och leder. (Quinn et al., 2011)

Naturliga infektioner av *Brucella* spp. har observerats hos vilda populationer. *B. abortus* kan infektera en mängd olika djurarter men ses framför allt hos bison, kronhjort och afrikansk buffel. Dessa värdjur kan agera som reservoarer för infektionen och kan potentiellt överföra smittan till nötkreatur. *B. suis* kan smitta vildsvin, men det rapporteras sällan om att *B. melitensis* infekterat den vilda faunan. Sjukdomens patogenes, patologi och dess tropism till reproduktionsorganen hos vilda djur är liknande den som observerats hos lantbrukets djur. (Rhyan, 2013)

### **Brucellos hos gravida kvinnor**

Studier har visat att *Brucella* spp. kan inducera abort hos kvinnor. Det bekräftas av det faktum att *Brucella* spp. påvisats i prover från human placenta och aborterade foster. En studie gjordes från 2003 till 2008 (Kurdoglu et al., 2010), där 342 fall av brucellos diagnosticerades på The hospital of the Medical Faculty of Yuzuncu Yil University i Turkiet, varav 21 av

fallen inträffade hos gravida kvinnor (6 %). Av dessa drabbades 17 % av spontana aborter under första eller andra trimestern. Alla kvinnorna hade konsumerat opastöriserad ost, vilket är en stor riskfaktor för att infekteras av brucellos. Kontaminerade mejeriprodukter innehåller bakterier och det är en viktig smittväg från djur till människor.

En liknande studie gjordes i Saudiarabien, där fick man dock ett annat resultat (Khan et al., 2001). Från 1983 till 1995 rapporterades 545 fall av brucellos på sjukhuset, varav 92 av fallen inträffade hos gravida kvinnor (17 %). Där drabbades 43 % av kvinnorna av spontana aborter under den första eller andra trimestern. En av teorierna om förekomst av abort hos patienter med brucellos är bakteriemi. Studien visade dock att det inte fanns något samband mellan moderns bakteriemi och spontan abort.

Hos djur är trofoblaster den viktigaste målcell där *Brucella* spp. effektivt kan replikera i association med det endoplasmatiske nätverket (ER). I en studie undersöktes möjligheten för *Brucella* spp. att infektera mänskliga trofoblaster (Salcedo et al., 2013). Två olika typer av cellinjer användes, både immortaliserade (odödliga) och primära trofoblaster. *B. melitensis*, *B. abortus* och *B. suis* är de vanligaste arterna som infekterar människor och därför användes de arterna i studien. Studien visade att mänskliga trofoblaster kan erbjuda en replikationsnisch för *Brucella* spp. Normalt replikerar *Brucella* spp. i en brucella-innehållande vakuol i association med ER. Det visade sig att *B. abortus* och *B. suis* inte replikerade via den vanliga ER- associerade nischen, men bakterierna lyckades trots detta att replikera. *B. melitensis* hade en starkare förmåga att nå sin nisch och replikerade som vanligt i association med ER.

Cytotrofoblaster kan differentiera till extravillära trofoblaster (EVT), som är mycket invasiva och viktiga vid implantation av moderkakan och de bidrar även till att förändra kärlsystemet i livmodern för att ge tillräckligt med blodtillförsel till det växande fostret. *B. melitensis* har förmåga att störa EVT, vilket kan medföra störningar av implantationen och regleringen av blodtillförsel till fostret vilket kan leda till abort. *B. melitensis* är den mest virulenta stammen för människor och är den art som oftast förknippas med rapporter om abort hos gravida kvinnor. Det är möjligt att EVT:s kan utgöra en ingång för brucella under den första trimestern och genom att överleva och replikera inom dessa celler kan bakterien passera placentabarriären, som i vissa fall kan leda till abort (Salcedo et al., 2013).

## **Behandling och förebyggande åtgärder**

I Sverige lyder brucellos hos livsmedelsproducerande djur under epizootilagen. (SFS 1999:657). Vid misstänkt brucellos ska veterinär omedelbart tillkallas. Den som har djuren i sin vård är ålagd att göra allt för att förhindra eller begränsa smittspridningen. *Brucella* spp. är en intracellulär bakterie, vilket gör det svårt att behandla brucellos hos djur med antibiotika. I Sverige behandlas inte infekterade djur utan de avlivas för att förhindra smittspridning och på så sätt kunna bekämpa sjukdomen (SFS 1999:657; SVA, 2012).

Alla aborter i sen dräktighet ska betraktas som ett misstänkt fall av brucellos och bör undersökas. Diagnostik av brucellos sker vanligtvis via en kombination av bakteriologiska, serologiska och/eller molekylära metoder. *Brucella* spp. kan isoleras och identifieras genom

odling från till exempel organ från aborterade foster, fosterhinnor, mjölk, vaginalsekret och sperma (OIE, 2009). Bakteriedling av *Brucella* spp. tar tre till fem dagar och är en tidskrävande metod (Quinn et al., 2011).

Antikroppar i serum bestäms via olika serologiska tester som varierar i både sensitivitet och specificitet. I början av infektionsskedet har antikroppar inte hunnit bildats. Med tiden kan även antikropparna i blodet minska men djuret kan fortfarande var smittbärare. Det finns risk för falska positiva resultat, och detektion av antikroppar i serum sker bäst vid en viss tid under infektionen. Brucellintest är ett alternativt immunologiskt test som kan användas och då injiceras brucellin (cellväggsextrakt) intradermalt. Djuret undersöks efter ca 2 dygn för att kontrollera om en förtjockning i huden har utvecklats (OIE, 2009). Polymerase chain reaction (PCR) kan användas för att detektera *Brucella* spp. i kliniska prover. En fördel med PCR är dess höga känslighet och dess tillförlitliga diagnos (Ghodasara et al., 2010).

Vaccination är ett viktigt steg i kontrollen av en smittsam sjukdom. Vaccination mot brucellos skyddar inte fullständigt mot infektion men leder till ett ökat motstånd mot infektionen och minskar risken för abort samtidigt som utsöndringen av bakterien minskar. Vaccination i sig är inte tillräckligt för att utrota sjukdomen. Inom EU fokuserar man på bekämpningsprogram och utrotning av sjukdomen (SANCO/6095/2009).

De mest framgångsrika vaccinerna hittills är attenuerat vaccin, där levande försvagade stammar av *Brucella* spp. används. *B. abortus* S19 är en försvagad S-stam som i stor utsträckning används för vaccination av nötkreatur mot brucellos. Denna stam inducerar inte abort och tillväxten inhiberas i närvaro av erytritol. En nackdel med vaccinet är att det stimulerar bildningen av antikroppar som detekteras i de serologiska tester som används vid diagnostisering av brucellos. Det medför stora problem med att skilja mellan vaccinerade och smittade nötkreatur. *B. melitensis* försvagade S-stam Rev. 1, används för vaccination av getter och får. Även Rev. 1 framkallar positiva serologiska resultat som stör diagnostiken. Vaccination med S19 eller Rev. 1 bör undvikas hos dräktiga djur eftersom det kan resultera i abort. Det är dock relativt sällsynt och är delvis beroende av den dos som administreras men även var inokulationen görs (Schurig et al., 2002; Quinn et al., 2011).

Effektivare vaccin har efterlysts. Vaccinet RB51 är en levande försvagad R-stam av *B. abortus* som ger ett bra skydd mot abort och en skyddande immunitet utan att inducera antikroppar som reagerar vid vanliga serologiska tester (Schurig et al., 2002). Vaccinet används i flera länder för att förebygga brucellos hos nötkreatur. Det finns flera andra levande vaccin som har använts i vissa länder, men som inte antagits i stor utsträckning (Schurig et al., 2002; Quinn et al., 2011). I nuläget finns inga användbara vaccin för människor. Både S19 och RB51 som används till djur kan infektera människor och ge brucellos (OIE, 2009).

## DISKUSSION

Brucellabakterien skiljer sig från med många andra bakterier, främst genom sin patogenes. *Brucella* spp. är en intracellulär bakterie som har utvecklat en speciell nisch inuti värdceller och kan på så sätt replikera och undvika värdens immunförsvar. Förmågan hos bakterien att invadera, överleva under långa perioder och föröka sig inuti värdceller är avgörande för dess

patogenicitet. Det är viktigt att ha en förståelse för bakteriens patogenes för att kunna förstå dess tropism till reproduktionsorganen.

Köns mogna djur är ofta mer mottagliga för infektionen och bakterien lokaliseras främst till den dräktiga livmodern, där bakterien replikerar i trofoblaster. Det som är speciellt med *Brucella* spp. är dess förmåga att katabolisera sockeralkoholen erytritol. Erytritol förbättrar tillväxt av *Brucella* spp. genom att tillhandahålla en unik kolkälla för bakteriell metabolism. Erytritol är en av de viktigaste faktorerna till förklaringen av bakteriens tropism till reproduktionsorganen (Petersen et al., 2013). Mekanismen för hur brucella-inducerade aborter uppkommer är inte helt klarlagt. Placentit kan vara en anledning till att abort uppstår. Den ökande tillväxten av bakterier i placentan kan medföra bildning av lesioner och placentit. Placentit förhindrar transporten av näringsämnen till fostret och kan ge upphov till fetal stress och död. Forskare har även spekulerat i att hormonella förändringar som sker under infektionen kan påverka och bidra till abortprocessen (Xavier et al., 2010).

Frånvaro av erytritol i human placenta och foster kan vara en bidragande faktor till att brucellos orsakar färre spontana aborter hos människor än hos djur. En annan bidragande faktor till färre spontana aborter hos människor är att kvinnor som diagnostiseras med brucellos omedelbart får antimikrobiell behandling vilket ger ett bättre skydd mot abort. Det spekuleras fortfarande i om förekomsten av brucellos under graviditeten har ett samband med spontana aborter hos gravida kvinnor eller inte. *B. melitensis* är den art som oftast förknippas med rapporter om abort hos gravida kvinnor (Salcedo et al., 2013). Det skulle vara intressant att genomföra en epidemiologisk studie för att avgöra om det finns en ökad förekomst av abort hos kvinnor som är infekterade med *B. melitensis* jämfört med *B. abortus* och *B. suis*.

*Brucella* spp. har ett brett värddjursspektrum. En teori till varför bakterien föredrar en viss djurart kan ha att göra med inhysningssystemet. Lantbrukets djur lever ofta i stora besättningar, och det är många djur som går tillsammans på en mindre yta. Det är då störst risk att samma djurslag smittas och bakterien kan sedan anpassa sig för att bäst kunna överleva och replikera i det värddjuret.

Brucellos är en viktig zoonos som förekommer världen över och framför allt i utvecklingsländerna. Infektionen är en vanlig orsak till ekonomiska förluster och ohälsa hos djur och människor. För att bäst förhindra att människor smittas av brucellos krävs kontroll och bekämpning av sjukdomen. Bekämpning av brucellos uppnås bäst genom kontroll eller utrotning av sjukdomen hos djur eftersom frekvensen av humanfall är kopplat till antal djur som insjuknar (SVA, 2012). Det är viktigt att få en bättre förståelse för patogenesen för att kunna detektera sjukdomen mycket tidigare än vad vi kan i dagsläget. Djur får inte feber av brucellos och det kan även finnas smittbärare med subkliniska symptom, exempel icke dräktiga hondjur, vilket gör det svårt att upptäcka sjukdomen tidigt. Det är oklart varför brucellos ger feber hos människor men inte hos djur. Feber medför annars att det är lättare att se om djuren är sjuka. Feber sänker allmäntillståndet och djuren blir hängiga och kan tappa matlusten.



Kunskap om sjukdomen är mycket viktigt för bekämpningen av den. Det räcker inte med att bara förebygga att människor och djur inte smittas utan för att kunna bekämpa och utrota sjukdomen bör bakteriens smittvägar brytas. För att veta hur man ska arbeta för att minska förekomsten av sjukdomen och förhindra smittspridning från djur till människor så är det viktigt att ta hänsyn till och vara medveten om att smittan sprids på många olika sätt. En effektiv men kostsam bekämpning av sjukdomen är slakt och utslagning av infekterade djur. Det bästa sättet att undvika ett nytt utbrott är total utslagning av smittad besättning eftersom det finns risk att latent smittbärare förekommer (OIE, 2009). För att förhindra återinfektion av den nya besättningen måste sanering och betesplanering tas i beaktande.

Vaccination är ett viktigt steg i kontrollen av brucellos. I dagsläget används endast levande attenuerat vaccin. Ett stort problem med den typen av vaccin är att antikroppar induceras, vilket detekteras i de serologiska testerna som används vid diagnostisering av brucellos (Schurig et al., 2002; Quinn et al., 2011). Det medför problem vid diagnosticering av djur eftersom det blir svårt att skilja mellan vaccinerade och smittade djur. Det finns även risk att dräktiga djur som vaccineras aborterar. Det är viktigt att ta djurskyddet i beaktande, eftersom smittade djur kan utsättas för ett visst lidande i och med sin infektion. Handjur kan få fruktansvärt smärtsamma orkiter. Vaccination av djur har en positiv verkan från flera håll. Vaccination av djur leder till en minskad risk för abort samtidigt som utsöndringen av bakterien minskar och därmed förhindras smittspridningen. Bekämpning av sjukdomen innebär en bättre djurhälsa och mindre ekonomiska förluster, för både bönderna och samhället, samtidigt som frekvensen humanfall kan minska. Försök har gjorts att kontrollera och utrota sjukdomen genom vaccinering, men vaccinerna som finns idag är inte tillräckligt effektiva för att helt utrota sjukdomen. För att utveckla nya vaccin så behövs en ökad kunskap om sjukdomen.

I de flesta fall smittas människor på grund av konsumtion av opastöriserade mejeriprodukter som mjölk och ost eller via yrkesmässig exponering för infekterade djur eller material. En viktig del i bekämpningen av brucellos är att alla livsmedel som kan vara kontaminerade av bakterien bör värmebehandlas. Opastöriserade mejeriprodukter är en riskprodukt och en viktig smittväg för bakterien. Yrkesutövare som har mycket kontakt med djur löper en stor risk för att drabbas av sjukdomen i endemiska områden. Den yrkesmässiga exponeringen för infekterade djur är svår att kontrollera då det inte finns något vaccin att erbjuda till människor.

Den epidemiologiska länken mellan brucellos hos vilda djur och brucellos hos djur och människor är allmänt känd. Den vilda reservoaren måste även tas i beaktande vid bekämpning av sjukdomen. Hur stor förekomsten av brucellos är i den vilda populationen är inte helt känd. Trots bakteriens olika värdepreferenser, har *B. abortus* och *B. suis* isolerats från en mängd olika vilda arter, medan *B. melitensis* sällan rapporteras hos vilda djur (Rhyan, 2013). Det finns ett par frågor man kan fundera på när det gäller den vilda reservoaren. Är infektion hos vilda djur en bieffekt av cirkulation hos tamdjuren? Utgör brucellos hos vilda djur en reservoar för smittan? Ökar det zoonosrisken? En sak är säker, den vilda reservoaren är ett problem och det blir en stor utmaning i bekämpningen av sjukdomen. För att lyckas bekämpa denna allvarliga sjukdom måste länder hjälpas åt. Det är främst utvecklingsländerna som har störst problem med brucellos. Huruvida ett land har de ekonomiska förutsättningarna att bedriva ett

strategiskt bekämpningsprogram eller ej, bör inte sätta stopp för den fortsatta bekämpningen av sjukdomen.

Brucellos är en gammal sjukdom men det finns fortfarande en del frågor som återstår att besvara. Dels behövs en bättre förståelse för bakteriernas tropism till vävnader i reproduktionsorganen, men även förstå varför olika arter uppvisar särskilda värdpreferenser. Det pågår hela tiden forskning för att få en ökad förståelse för bakterien och dess interaktioner med värdcellen. Ytterligare kunskap om värdinteraktioner hos *Brucella* spp. är nödvändigt för att få en bättre förståelse för värdjurets roll i utvecklingen av en infektion. Mer forskning och en bättre kunskap om bakterien kan bidra till ny information som kan öka vår förståelse för sjukdomen och förbättra sjukdomsläget för såväl vilda djur, tamdjur och människor världen över.

## LITTERATURFÖRTECKNING

- Bellaire, B.H., Elzer, P.H., Baldwin, C.L. och Roop II, R.M. (2003). Production of the Siderophore 2,3-Dihydroxybenzoic Acid Is Required for Wild-Type Growth of *Brucella abortus* in the Presence of Erythritol under Low-Iron Conditions In Vitro. *Infection and immunity*, vol. 71, ss. 2927-2932.
- Ghudasara, S., Roy, A., Rank, D.N. och Bhanderi, B.B. (2010). Identification of *Brucella* spp. from animals with reproductive disorders by polymerase chain reaction assay. *Buffallo Bullentin*, vol. 29, ss. 98-108.
- Jain, N., S.M. Boyle och N. Sriranganathan (2012). Effect of exogenous erythritol on growth and survival of brucella. *Veterinary Microbiology*, vol. 160, ss. 513-516.
- Khan, M.Y., Mah, M.W. och Memish, Z.A., (2001). Brucellosis in Pregnant Women. *Infectious Diseases*, vol. 32, ss. 1172- 1177.
- Kurdoglu, M., Adali, E., Kurdoglu, Z., Karahocagil, M.K., Kolusari, A., Yildizhan, R., Kucukaydin, Z., Sahin, H.G., Kamaci, M. och Akdeniz, H. (2010). Brucellosis in pregnancy: a 6-year clinical analysis. *Arch Gynecol Obstet*, vol. 281, ss. 201- 206.
- Lapaque, N., Moriyon, I., Moreno, E. och Gorverl, J-P. (2005). *Brucella* lipopolysaccharide acts as a virulence factor. *Current Opinion in Microbiology*, vol. 8, ss. 60-66.
- Petersen, E., G. Rajashekara, N. Sanakkayala, L. Eskra, J. Harms och G. Splitter (2013). Erythritol triggers expression of virulence traits in *brucella melitensis*. *Microbes and Infection*, vol. 15, ss. 440-449.
- Quinn, P.J., Markey, B.K., Leonard, F.C., FitzPatrick, E.S., Fanning, S. och Hartigan, P.J. (2011). *Brucella* species. I. *Veterinary Microbiology and Microbial Disease*. 2. ed. Oxford: Wiley-Blackwell. ss. 334-34.
- Rhyn, J.C., (2013). Pathogenesis and pathobiology of brucellosis in wildlife. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, vol. 32, ss. 127-36.
- Rodríguez, M.C., Viadas, C., Seoane, A., Sangari, F.J., López-Goñi, I. och García-Lobo, J.M., (2012). Evaluation of the Effects of Erythritol on Gene Expression in *Brucella abortus*. *PLoS ONE*, vol.7(12): e50876. doi:10.1371/journal.pone.0050876
- Roop II, R.M., Bellaire, B.H., Valderas, M.W. och Cardelli, J.A, (2004). Adaptation of the brucellae to their intracellular niche. *Molecular Microbiology*, vol. 52, ss. 621–630.
- Salcedo, S.P., N. Chevrier, T.L.S. Lacerda, A. Ben Amara, S. Gerart, V.A. Gorvel, C. de Chastellier, J. Maria Blasco, J.-L. Mege och J.-P. Gorvel (2013). Pathogenic brucellae replicate in human trophoblasts. *Journal of Infectious Diseases*, vol. 207, ss. 1075-1083.
- SANCO, European Commission Health and Consumers Directorate-General. Working Document on Eradication of Bovine, Sheep and Goats Brucellosis in the EU (SANCO/6095/2009). [online] (2009) Tillgänglig: [http://ec.europa.eu/food/animal/diseases/eradication/eradication\\_bovine\\_sheep\\_goats\\_brucellosis\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/animal/diseases/eradication/eradication_bovine_sheep_goats_brucellosis_en.pdf) [2014-02-28]
- Sjaastad, Ø.V., Sand, O. och Hove, K. (2010). Reproduction. I. *Physiology of Domestic Animals*. 2. ed. Oslo: Scandinavian Veterinary press. ss. 722-723.
- Schurig, G.G., Sriganganathan, N. och Corbel, M.J., (2002). Brucellosis vaccines: past, present and future. *Veterinary Microbiology*, vol. 80, ss. 479-496.
- Statens Veterinärmedicinska Anstalt (SVA). Handbok i epizootisjukdomar 2012. [online] (2012-01) Tillgänglig: [http://www.sva.se/upload/Redesign2011/Pdf/Om\\_SVA/publikationer/Handbok-i-epizootisjukdomar-2012.pdf](http://www.sva.se/upload/Redesign2011/Pdf/Om_SVA/publikationer/Handbok-i-epizootisjukdomar-2012.pdf) [2014-02-28]
- World Organization for Animal Health (OIE). Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2011. [online] (2009-05) Tillgänglig:

[http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health\\_standards/tahm/2.04.03\\_BOVINE\\_BRUCELL.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.04.03_BOVINE_BRUCELL.pdf)  
[2014-02-26]

Xavier, M.N., Paixão, T.A., den Hartigh, A.B., Tsolis, R.M. och Santos, R.L. (2010). Pathogenesis of *Brucella* spp. *Veterinary Science Journal*, vol. 4, ss. 109-118.