



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Espiroquetosis intestinal humana como entidad asociada a infecciones de transmisión sexual



Alejandro De Gea-Grela^a, Alfredo Maldonado-Barrueco^b, Clara Cabañuz^c, Mariana Díaz-Almiron^d, Alicia Rico^b, Guillermo Ruíz-Carrascoso^b, Maria Elena Palacios^c, Eduardo Martín-Arranz^e, Raquel Escudero-Nieto^f y José I Bernardino^{a,g,*}

^a Unidad de VIH. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz IdiPAZ, Madrid, España

^b Servicio de Microbiología y Parasitología. Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^d Unidad de Bioestadística. Fundación para la Investigación Biomédica Hospital, Madrid, España

^e Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^f Laboratorio de Referencia e Investigación en Patógenos Especiales. Centro Nacional de Microbiología, Majadahonda, España

^g CIBER Enfermedades Infecciosas. CIBERINFEC, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de diciembre de 2022

Aceptado el 3 de marzo de 2023

On-line el 15 de abril de 2023

Palabras clave:

Espiroquetosis intestinal humana

Infecciones de transmisión sexual

VIH

R E S U M E N

Introducción: La espiroquetosis intestinal humana (EIH) es una entidad clínica poco estudiada. No obstante, en los últimos años está cobrando una especial relevancia dado que se han descrito un número creciente de casos en personas que viven con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (PVIH) y en pacientes con historia de infecciones de transmisión sexual (ITS) o inmunosupresión.

Métodos: Estudio retrospectivo de todos los casos identificados de EIH en un hospital de tercer nivel (Hospital Universitario la Paz, Madrid) entre los años 2014–2021.

Resultados: Se identificaron 36 casos de EIH, la mayoría en varones (94%) y con una mediana de edad de 45 años. Diez pacientes eran PVIH (29,4%) y 20 (56%) eran hombres que mantenían sexo con hombres. Si bien las manifestaciones clínicas fueron muy heterogéneas, la más frecuente fue la diarrea crónica (47%), y 25% tuvieron clínica de proctitis; 39% de los pacientes fueron diagnosticados de una ITS en los dos años previos, siendo este hecho más frecuente en PVIH (90 vs. 28%; $p < 0,01$) que en pacientes sin infección por VIH. La ITS más frecuentemente asociada al diagnóstico de EIH fue la sífilis (31%).

Conclusión: La EIH se diagnostica frecuentemente con otras ITS y afecta mayoritariamente a hombres que tienen sexo con hombres, lo cual apoyaría que esta entidad pudiera considerarse como una nueva ITS.

© 2023 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Human intestinal spirochetosis: an entity associated with sexual transmitted infections

A B S T R A C T

Introduction: Human intestinal spirochetosis (HIE) is a poorly studied clinical entity with variable clinical manifestations. However, in recent years it has gained special relevance because an increasing number of cases have been described in people living with HIV (PWH) and in patients with a history of sexually transmitted infections (STI) or immunosuppression.

Methods: retrospective review of all HIE cases identified in a tertiary level hospital (Hospital Universitario la Paz, Madrid) between 2014–2021.

Keywords:

Sexually transmitted infections

HIV

Human intestinal spirochetosis

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: jose.bernardino@salud.madrid.org, josei.bernardino@idipaz.es (J.I. Bernardino).

Results: 36 cases of HIE were identified. Most cases corresponded to males (94%) with a median age of 45 years. 10 patients (29.4%) were PWH and 20 (56%) were men who had sex with men. Although the clinical manifestations were very heterogeneous, the most frequent was chronic diarrhea (47%), and up to 25% of the subjects had clinical proctitis. 39% percent of patients had been diagnosed with an STI in the previous two years, this characteristic being more frequent in PWH (90% vs 28%; $p < 0.01$) than in patients without HIV infection. The STI most frequently associated with a diagnosis of HIE was syphilis (31%).

Conclusión: HIE is frequently diagnosed with other STIs and affects mostly men who have sex with men, which supports that this entity could be considered as a new STI.

© 2023 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La espiroquetosis intestinal humana (EIH) es una entidad clínica definida por la invasión colónica por espiroquetas del género *Brachyspira* spp. (*B. aalborgi* y *B. pilosicoli*)¹. Estos son bacilos gram-negativos anaerobios de crecimiento lento (tres a cinco días). Los primeros casos se describieron en animales como perros, cerdos o aves, por lo que esta entidad es considerada como una zoonosis^{2,3}. La afectación humana fue descrita por primera vez en 1982², y actualmente existe evidencia de mecanismos de transmisión fecal-oral, en muchas ocasiones asociados al consumo de aguas contaminadas, infancia y al bajo nivel socioeconómico⁴.

Aunque existe controversia sobre su papel patogénico, debido a que un gran número de casos son asintomáticos, la clínica digestiva (dolor abdominal, proctitis o diarrea crónica) es la más frecuente^{5–7}. La mayoría de los casos con clínica acompañante mejoran con el tratamiento antibiótico con metronidazol⁶. Las manifestaciones descritas son heterogéneas, e incluso se ha relacionado a la EIH con el desarrollo de síndrome del intestino irritable⁸ y de manera excepcional se han descrito casos de espiroquetemia en pacientes inmunosuprimidos⁹.

El diagnóstico, dados la ausencia de signos o síntomas característicos y el bajo nivel de sospecha, suele ser un hallazgo anatomopatológico casual o en el contexto del estudio de cuadros de diarrea crónica. No existen hallazgos macroscópicos característicos, y las espiroquetas se identifican sobre la superficie de los enterocitos mediante tinciones rutinarias (hematoxilina-eosina y *Whartin-Starry*). Algunos datos histológicos sugestivos son la disminución de las microvellosidades, que condiciona un característico falso borde en cepillo² y un infiltrado inflamatorio de predominio eosinofílico^{10,11}. Actualmente, la disponibilidad de nuevas técnicas inmunohistoquímicas han permitido optimizar la capacidad diagnóstica para esta entidad en casos de dudas diagnósticas, aunque su empleo no está estandarizado¹². A nivel microbiológico se puede identificar la presencia de estas bacterias mediante reacción en cadena de la polimerasa en heces.

En los últimos años se han descrito un número creciente de casos en personas con infección por VIH (PVIH) o en hombres que tienen sexo con hombres^{13–15}, lo que ha suscitado que esta entidad esté posicionándose como una posible infección de transmisión sexual (ITS)¹⁶. Por otro lado, se han descrito casos en pacientes con inmunosupresión o enfermedades inflamatorias sistémicas⁹. El estado de disregulación inmunitaria en estos pacientes podría favorecer la colonización intestinal de espiroquetas, y en determinadas situaciones producir enfermedad por otro mecanismo diferente de la vía sexual^{17,18}.

De acuerdo con los escasos estudios sobre EIH publicados nos planteamos revisar de manera retrospectiva todos aquellos casos diagnosticados en nuestro centro en los últimos años. El objetivo principal de nuestro estudio fue describir las características clínicas, epidemiológicas, anatomopatológicas de los pacientes con EIH diagnosticados en nuestro centro. Como objetivo secundario

analizamos las posibles diferencias entre los participantes PVIH y el resto.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas de todos los pacientes que fueron diagnosticados de espiroquetosis intestinal en el Hospital Universitario La Paz entre los años 2014 y 2021. Se realizó una búsqueda en los registros de biopsias intestinales en el servicio de Anatomía Patológica con el diagnóstico de espiroquetosis intestinal y en la base de datos del Servicio de Microbiología de la presencia de reacción en cadena de polimerasa (PCR) positiva en heces de *B. pilosicoli* o *B. aalborgi*. Esta es una PCR *semi-nested* casera realizada en el Centro Nacional de Microbiología con *primers* genéricos frente a la diana NADH-oxidasa (gen *nox*) para *Brachyspira* spp¹⁹. Se revisaron tanto las bases de datos electrónicas hospitalarias (HCIS®) como los registros de atención primaria en la plataforma integrada HORUS® y se registraron variables demográficas (género, raza, edad), clínicas (manifestaciones clínicas asociadas, diagnóstico previo de enfermedad inflamatoria intestinal u enfermedad autoinmune sistémica, historia de ITS en los dos años previos hasta el momento del diagnóstico de la EIH, tipo de relaciones sexuales, diagnóstico previo de infección por VIH), diagnósticas (lesiones macroscópicas y localización de las mismas en colonoscopia, hallazgos microscópicos en la biopsia y técnicas anatomopatológicas empleadas, resultado de PCR en heces si disponible) y terapéuticas (esquema empleado y eficacia del mismo). También se revisaron los episodios clínicos hasta tres meses después del diagnóstico para estudiar casos de desarrollo de nueva clínica en pacientes no tratados o de recidivas de la enfermedad en los que sí recibieron tratamiento.

Las muestras remitidas a anatomía patológica provenían de biopsias de áreas con afectación macroscópica, o en su defecto, de biopsias de tejido intestinal «parcheadas» dentro del protocolo de estudio de diarrea crónica. El diagnóstico definitivo se realizó al observar una banda basófila de estructuras filamentosas en el borde en cepillo con Hematoxilina-Eosina (HE) y en caso de dudas diagnósticas, con las tinciones específicas de *Warthin-Starry* y/o inmunohistoquímica para treponemas (fig. 1). No se remitieron muestras para estudio en el Servicio de Microbiología de manera sistemática, si no en casos seleccionados en los que el clínico consideró relevante ampliar el estudio.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentan como número absoluto y porcentaje y las variables cuantitativas con la mediana y el rango intercuartílico (RI = P25-P75).

Las comparaciones entre variables cualitativas se realizaron con los *test* estadísticos de χ^2 de Pearson y *test* exacto de Fisher según correspondiese.

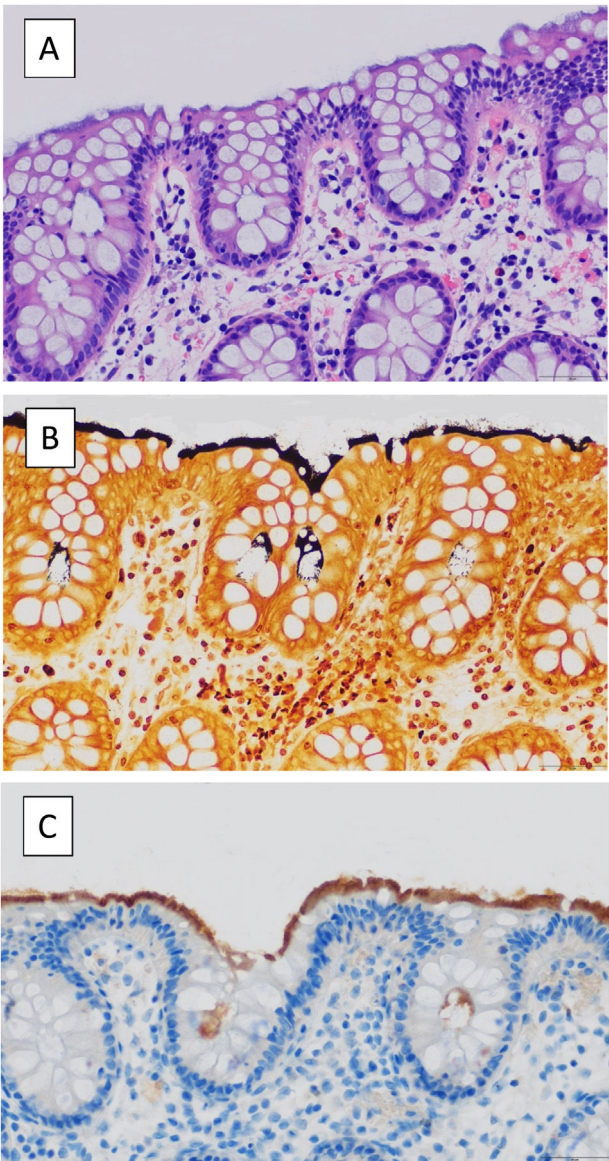


Figura 1. A) Sección colónica teñida con HE que muestra banda basófila de estructuras filamentosas en el borde luminal epitelial. B) Las espiroquetas se tiñen intensamente con la tinción de Warthin-Starry. C) La inmunotinción para la espiroqueta, *Treponema pallidum*, reacciona de forma cruzada con las espiroquetas de la espiroquetosis intestinal.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el comité de ética para la investigación clínica del Hospital la Paz (PI-5009, acta 23/2021). Se obtuvo una exención de dicho comité para la obtención de consentimiento informado al tratarse de datos obtenidos de manera retrospectiva.

Resultados

Datos demográficos y clínicos

Identificamos en total 36 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de EIH; 94% fueron varones, una mujer cisgénero y una mujer transgénero. Dentro de los varones, 20 (56%) mantenían relaciones sexuales con hombres (HSH). La mediana de edad al diagnóstico fue de 45,5 años. Cerca de un tercio de los pacientes incluidos eran PVIH (10 pacientes, 29,4%), y en dos pacientes no disponemos de datos de serología VIH. De estos, en el momento

Tabla 1
Características demográficas y clínicas de la cohorte. Datos expresados en número absoluto y porcentaje en las variables cualitativas, y como mediana (p25–p75) en las cuantitativas

Características demográficas	n (%) o mediana (p25–p75)
Género masculino	34 (94%)
Raza caucásica	27 (75%)
Edad al diagnóstico (años)	46 (38–59)
Duración de la clínica hasta el diagnóstico (meses)	10 (2–22)
Infección por VIH	10 (29,4%)
Enfermedad autoinmune sistémica	5 (14%)
Características clínicas	
Diarrea crónica	17 (47%)
Productos patológicos en deposiciones	5 (14%)
Tenesmo rectal	11 (31%)
Dolor abdominal	10 (28%)
Proctitis	9 (25%)
Distensión abdominal	5 (14%)
Estreñimiento	4 (11%)
Afectación macroscópica en la colonoscopia	16 (44%)

del diagnóstico de la EIH disponemos de la carga viral en 8, siendo indetectable en 5. La mediana de células CD4 + era de 538 (426–889) células/mm³; ningún paciente cumplía criterios diagnósticos de sida. De los cinco pacientes que tenían un diagnóstico de enfermedad autoinmune sistémica, tres correspondían a enfermedad inflamatoria intestinal y dos de estos últimos recibían exclusivamente tratamiento inmunomodulador tópico. Los diagnósticos de los otros dos pacientes correspondieron a enfermedad de Behcet y artritis psoriásica. Ningún paciente tenía historia de tratamiento con otros fármacos inmunosupresores o biológicos; 14 pacientes (39%) tenían antecedentes de ITS previas; por tanto, sólo en 11 pacientes (30,5%) no identificamos ningún factor de riesgo asociado con la EIH (ITS e infección por VIH, HSH o enfermedad autoinmune sistémica)

La clínica fue muy heterogénea siendo la manifestación más frecuente la diarrea crónica (47%). Es de destacar que en siete pacientes no se identificó ningún tipo de clínica digestiva. Las características demográficas y manifestaciones clínicas se recogen en la [tabla 1](#).

Aspectos diagnósticos y terapéuticos de la EIH

Los 36 pacientes de la cohorte recibieron estudio con colonoscopia, si bien menos de la mitad (16; 44%) presentaron alteraciones macroscópicas en la misma. El colon es el segmento intestinal en el que con más frecuencia se detectaron espiroquetas (20 casos; 56%), aunque la infección abarcó desde tramos distales con implicación de la válvula ileocecal (tres casos, 8%), a afectación exclusiva del recto-sigma (seis casos; 17%). La afectación macroscópica observada en las colonoscopias fue muy heterogénea, abarcando desde colitis leve con eritema perilesional hasta lesiones ulceradas, si bien no se demostró la presencia de espiroquetas en una amplia proporción de muestras analizadas. En tan sólo siete pacientes (19%) se hallaron cambios histológicos locales asociados directamente a la presencia de espiroquetas. Se realizó estudio por PCR en heces en 13 pacientes (nueve casos por *B. alborgii* y cuatro por *B. pilosicoli*).

En 13 pacientes (36%) no se prescribió tratamiento antibiótico debido a la ausencia de clínica digestiva o porque su clínico no consideró concordante el hallazgo de espiroquetosis intestinal con la sintomatología del paciente. En los tres meses posteriores, ninguno de estos pacientes presentó empeoramiento de su clínica que obligase a tratamiento antibiótico dirigido a la EIH, y en sólo un caso no se consiguió esta información por pérdida de seguimiento. En los pacientes en los que se prescribió tratamiento antibiótico, 20 (20/23, 87% de los tratados) recibieron metronidazol en monoterapia, siendo la pauta mayoritariamente elegida 500 mg cada ocho horas durante 10 días. Otros esquemas empleados incluyeron la combinación de metronidazol con rifaximina o la monoterapia con

Tabla 2
Historia de diagnóstico previo de ITS

	n (%)
Sífilis	11 (31%)
<i>Chlamydia trachomatis</i> serotipo no linfogranuloma venéreo	2 (6%)
<i>Chlamydia trachomatis</i> serotipo linfogranuloma venéreo	5 (14%)
<i>Mycoplasma genitalium</i> , o <i>Ureaplasma urealyticum</i> .	3 (8%)
Infección aguda por virus de la hepatitis C	2 (6%)

doxiciclina, esta última elegida en casos de coinfección por linfogranuloma venéreo (LGV). A los tres meses de seguimiento no se registraron recidivas de la enfermedad, pero sí un caso de recidiva clínica acompañada de confirmación histológica a los 24 meses tras el tratamiento del primer episodio.

Otras infecciones de transmisión sexual y características diferenciales en PVIH

De los 14 pacientes (39%) que tenían antecedentes de ITS desde el diagnóstico de EIH hasta dos años previos al mismo (tabla 2), las más frecuentemente diagnosticadas fueron la sífilis (cinco casos de latente precoz, cinco de latente tardía y sólo uno de sífilis primaria) y el LGV. Siete de estos episodios fueron diagnosticados concomitantemente de EIH: tres casos de LGV, dos de sífilis (un caso de sífilis latente precoz y otro de latente tardía), uno de proctitis por *Mycoplasma genitalium* y uno de infección por VIH. En nuestra cohorte no se registraron casos de infección gonocócica ni de herpes genital.

Al comparar PVIH con el resto de la cohorte detectamos que 90% de los PVIH tenían antecedentes de ITS previas frente a 28% de los pacientes sin infección por VIH ($p = 0,004$). La ITS más frecuente fue la sífilis (80% vs. 15,8%; $p = 0,01$). Todos los casos de infección por *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* o infecciones agudas por el virus de la hepatitis C correspondieron a PVIH.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en las manifestaciones clínicas entre las PVIH y el resto de los pacientes. No obstante, destaca que las PVIH tuvieron con mayor frecuencia una mucosa colónica normal (20 vs. 58%, $p = 0,063$), aunque no hubo diferencias en cuanto a la frecuencia de alteraciones histológicas o la localización anatómica de la infección. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a la efectividad del tratamiento antibiótico ($p = 0,64$).

Discusión

En nuestra revisión retrospectiva de 36 casos encontramos que, si bien la EIH cursa de manera clínica muy heterogénea, la mayoría de los casos se dan en hombres que tienen sexo con hombres, con antecedentes de ITS, y éstas son aún más frecuentes en personas que viven con VIH.

El principal mecanismo de transmisión es la vía fecal-oral, lo que podría explicar los hallazgos de EIH en pacientes sin los factores de riesgo descritos². No obstante, ya en las primeras series publicadas se planteaba la transmisión sexual por vía fecal-oral como un mecanismo fundamental de transmisión en la EIH¹⁴, si bien este aspecto queda más claro en estudios más recientes. Chichón et al. aportan una serie de nueve casos en los que la mayoría presentaban ITS concomitantes y dos casos eran PVIH²⁰. García-Hernández et al. describen con detalle seis casos diagnosticados en centros dedicados a la salud sexual y reproductiva en Cataluña²¹. Todos eran hombres que tenían sexo con hombres y la mitad eran PVIH. La mayoría reconocían no usar el preservativo y tenían una mediana de cinco parejas sexuales en los seis meses anteriores. En dos casos se diagnosticó de forma concomitante proctitis gonocócica, en uno proctitis por *C. trachomatis* y dos casos con amebiasis y giardiasis intestinal. En comparación con el trabajo previo, el bajo

número de ITS concomitantes en nuestro estudio se explica por las características diferentes de los centros. En los centros de ITS se hace de forma regular una historia sexual detallada y un despistaje sistemático de las mismas. En nuestro estudio retrospectivo esa información solo estaba sistemáticamente recogida en la historia en los PVIH, mientras que los estudios diagnósticos en pacientes no VIH se realizaba de manera dirigida a la sintomatología. Aunque en nuestro estudio no tenemos recogida con detalle información sobre comportamiento sexual y número de parejas sexuales, las características epidemiológicas similares con los estudios publicados, los antecedentes en años previos de ITS, y el hecho de que uno de cada cuatro pacientes diagnosticados presentaban proctitis apoyan el mecanismo de transmisión sexual. Este hecho se ha visto reflejado en la última actualización de las guías europeas de manejo de proctitis por patógenos de transmisión sexual de la *European Academy of Dermatology and Venereology* incorporando la espiroquetosis intestinal como causa de proctitis infecciosa¹⁶.

En nuestra serie la ITS diagnosticada con más frecuencia fue la sífilis, afectando hasta casi un tercio de los pacientes estudiados. Este dato contrasta con los escasísimos casos reportados de diagnóstico de sífilis en pacientes con EIH, si bien en la mayoría de los estudios publicados no incluyen un despistaje sistemático de ITS¹⁵. Un aspecto no aclarado sería si la elevada frecuencia en el diagnóstico de sífilis en nuestra serie pudiese deberse a un falso positivo por reacción cruzada con las espiroquetas. La serología de sífilis tanto treponémicas como no treponémicas pueden tener reacciones cruzadas con otras espiroquetas del mismo género y de géneros distintos como *Borrelia* spp o *Leptospira* spp aunque la información existente al respecto es muy escasa^{22,23}. A pesar de este interrogante creemos que la precisión diagnóstica que aporta en nuestro estudio la combinación de estudios anatomopatológicos y microbiológicos hacen improbable este hecho. Por otro lado, si la presencia de falsos positivos fuera tan frecuente las tasas de diagnóstico de sífilis en otras series deberían de ser más elevadas de lo que han sido.

Las manifestaciones y espectro clínico de la EIH son muy variables, no hay un síntoma característico si bien la diarrea crónica, como describimos en nuestra cohorte, es la manifestación más frecuente. Un hecho interesante es la hipótesis de que las espiroquetas pudieran estar implicadas en la fisiopatología del síndrome del intestino irritable, lo cual podría despejar la duda sobre el papel patogénico de estas bacterias^{8,24}. En estos trabajos se destaca la afectación predominantemente colónica y la ausencia de hallazgos anatomopatológicos macroscópicos específicos de la EIH como hemos observado en nuestro estudio. A nivel de técnicas diagnósticas, la mayoría de los trabajos también se basan fundamentalmente en el estudio anatomopatológico de las muestras, aunque la introducción de la PCR para *Brachyspira* spp. y las técnicas de inmunohistoquímica han permitido optimizar la rentabilidad diagnóstica^{3,13,14,21}. Se ha demostrado que *B. pilosicoli* es susceptible a metronidazol, ceftriaxona, meropenem, tetraciclinas, moxifloxacino, y cloranfenicol²⁵. Los esquemas de tratamiento empleados para el tratamiento de la EIH son muy diversos tanto en los antimicrobianos como en dosis y duración, lo que impide hacer comparaciones entre diferentes estudios^{2,24}. En nuestro estudio el antibiótico más frecuentemente empleado fue el metronidazol con una buena respuesta excepto en un caso que recurrió la clínica. Destaca el hecho de que el 36% no recibieron ningún tratamiento lo cual puede ser explicado por el hecho de que siete pacientes no tenían ninguna clínica digestiva y que en muchos el diagnóstico de EIH fuera incidental.

Existen estudios que apuntan a que las PVIH pudieran tener con mayor frecuencia presencia de espiroquetas en el colon¹³, si bien este aspecto no está del todo claro y no parece estar relacionado con la alteración inmunológica debido a que los casos de afectación extensa en contextos de inmunosupresión avanzada

son anecdóticos²⁶. Generalmente, la EIH en PVIH se da en individuos con buena situación inmunoviológica y sin historia de sida^{14,15,20}. Si bien existen indicios de que la manifestación clínica más frecuente en estos casos sería la diarrea crónica^{13,15}, en nuestro estudio no logramos hallar diferencias clínicas entre PVIH y el resto de los pacientes. Las características diferenciales en este grupo de pacientes en nuestro estudio son la mayor frecuencia de ITS en los dos años previos, lo que apoyaría el mecanismo de transmisión sexual, y la ausencia de alteraciones macroscópicas o alteraciones menores en la colonoscopia. Este hecho, no descrito previamente, debería ser confirmado en futuros estudios que analicen sistemáticamente y de manera prospectiva la presencia de EIH en PVIH y controles no infectados.

En conclusión, la EIH podría tratarse de una nueva ITS dado el elevado número de varones, especialmente hombres que tienen sexo con hombres y los antecedentes de ITS previas en los pacientes diagnosticados de esta entidad. Son necesarios estudios prospectivos con un estudio sistemático de factores de riesgo asociados para aclarar el papel patogénico de las espiroquetas intestinales, en especial en PVIH.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mikosza ASJ, La T, De Boer WB, Hampson DJ. Comparative prevalences of *Brachyspira aalborgi* and *Brachyspira pilosicoli* as etiologic agents of histologically identified intestinal spirochetosis in Australia. *J Clin Microbiol*. 2001;39:347–50.
- Hampson DJ. The spirochete *Brachyspira pilosicoli*, enteric pathogen of animals and humans. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31:e00087–17.
- Carr NJ, Mahajan H, Tan KL, Sharma R. The histological features of intestinal spirochetosis in a series of 113 patients. *Int J Surg Pathol*. 2010;18:144–8.
- Lemmens R, Devreker T, Hauser B, Degreef E, Goossens A, Vandenplas Y. Intestinal Spirochetosis: Case Series and Review of the Literature. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22:193–200.
- Tanahashi J, Daa T, Gamachi A, Kashima K, Kondoh Y, Yada N, et al. Human intestinal spirochetosis in Japan: Its incidence, clinicopathologic features, and genotypic identification. *Mod Pathol*. 2008;21:76–84.
- Tsinganou E, Gebbers JO. Human intestinal spirochetosis – A review. *GMS Ger Med Sci*. 2010;8:1–7.
- Weisheit B, Bethke B, Stolte M. Human intestinal spirochetosis: Analysis of the symptoms of 209 patients. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42:1422–7.
- Jabbar KS, Dolan B, Eklund L, Wising C, Ermund A, Johansson Å, et al. Association between *Brachyspira* and irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut*. 2021;70:1117–29.
- Bait-Merabet L, Thille A, Legrand P, Brun-Buisson C, Cattoir V. *Brachyspira pilosicoli* bloodstream infections: Case report and review of the literature. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2008;7:1–4.
- Ogata S, Shimizu K, Tominaga S, Nakanishi K. Histologic characteristics of human intestinal spirochetosis in operatively resected specimens. *Virchows Arch*. 2020;477:57–63.
- Ogata S, Shimizu K, Tominaga S, Matsukuma S. Mucosal eosinophilic infiltration may be a characteristic of human intestinal spirochetosis. *BMC Infect Dis*. 2021;21:1–7.
- Graham RP, Naini BV, Shah SS, Arnold CA, Kannangai R, Torbenson MS, et al. *Treponema pallidum* Immunohistochemistry is positive in human intestinal Spirochetosis. *Diagn Pathol*. 2018;13:4–9.
- Tateishi Y, Takahashi M, Horiguchi S, Funata N, Koizumi K, Okudela K, et al. Clinicopathologic study of intestinal spirochetosis in Japan with special reference to human immunodeficiency virus infection status and species types: Analysis of 5265 consecutive colorectal biopsies. *BMC Infect Dis*. 2015;15:13–7.
- Calderaro A, Bommezzadri S, Gorrini C, Piccolo G, Peruzzi S, Villanacci V, et al. Infective colitis associated with human intestinal spirochetosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:1772–9.
- Ena J, Simón-Aylón A, Pasquau F. Intestinal spirochetosis as a cause of chronic diarrhoea in patients with HIV infection: Case report and review of the literature. *Int J STD AIDS*. 2009;20:803–5.
- de Vries HJC, Nori AV, Kiellberg Larsen H, Kreuter A, Padovese V, Pallawala S, et al. 2021 European Guideline on the management of proctitis, proctocolitis and enteritis caused by sexually transmissible pathogens. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:1434–43.
- Eguchi T, Inoue K, Horino T, Matsumoto T, Kamioka S, Nishida Y, et al. Intestinal Spirochetosis Caused by *Brachyspira pilosicoli* in a Systemic Lupus Erythematosus Patient. *J Clin Rheumatol*. 2019;25:e142–5.
- Nishii S, Higashiyama M, Ogata S, Komoto S, Ito S, Mizoguchi A, et al. Human intestinal spirochetosis mimicking ulcerative colitis. *Clin J Gastroenterol*. 2018;11:145–9.
- Johnson LA, Fernando C, Harding JCS, Hill JE. Characterization of *Brachyspira* communities from clinical cases of swine mucohaemorrhagic diarrhea through deep sequencing of the NADH oxidase (nox) gene. *Vet Microbiol*. 2018;214:81–8.
- Chichón Sánchez M, López Brasal L, Losa García JE. Intestinal spirochetosis in a Spanish hospital. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2021;156:521–2.
- García-Hernández D, Vall-Mayans M, Coll-Estrada S, Naranjo-Hans L, Armengol P, Iglesias MA, et al. Human intestinal spirochetosis, a sexually transmissible infection? Review of six cases from two sexually transmitted infection centres in Barcelona. *Int J STD AIDS*. 2021;32:52–8.
- Ogata S, Shimizu K, Oda T, Tominaga S, Nakanishi K. Immunohistochemical detection of human intestinal spirochetosis. *Hum Pathol* [Internet]. 2016;58:128–33.
- Pettit C, McMurray S, Randall MB, Jones A, Fisher K. Highlighting a Potential Pitfall: Positive *Treponema pallidum* Immunohistochemical Stain in a Patient Without Syphilis. *Am J Dermatopathol*. 2019;41:924–6.
- Fan K, Eslick GD, Nair PM, Burns GL, Walker MM, Hoedt EC, et al. Human intestinal spirochetosis, irritable bowel syndrome, and colonic polyps: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37:1222–34.
- Brooke CJ, Hampson DJ, Riley TV. In vitro antimicrobial susceptibility of *Brachyspira pilosicoli* isolates from humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:2354–7.
- Aniekwena J, Ajose TA, Effoe V, Simien M. Severe Human Intestinal Spirochetosis: An Unusual Cause of Diffuse Colonic Ulcerations in a Patient Living With HIV. *Am J Gastroenterol*. 2018;113 Supplement:S924–5.