

Boosaardige catarraal koorts, een wolf in schaapskleren

Malignant catharral fever: a wolf in sheep's clothing

¹B. Pardon, ¹H. Nollet, ²S. Maes, ¹P. Deprez

¹ Vakgroep Interne Geneeskunde en Klinische Biologie van de Grote Huisdieren

² Vakgroep Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten

Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

Bart.Pardon@Ugent.be

SAMENVATTING

De laatste jaren wordt in verschillende Europese landen een stijgende incidentie van boosaardige catarraal koorts (BCK) bij runderen gemeld. De ziekte werd vroeger gekenmerkt door een lage morbiditeit en een hoge mortaliteit, maar tegenwoordig worden ook uitbraken met hoge morbiditeit en mortaliteit beschreven in diverse Europese landen, waaronder ook België en Nederland. Deze evolutie maakt van BCK een aandoening met mogelijk grote financiële gevolgen voor de veehouder.

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de huidige kennis van BCK met bijzondere aandacht voor de epidemiologie, de diagnostiek en de preventie van de ziekte.

SUMMARY

During recent years an increasing number of outbreaks of Malignant Catharral Fever (MCF) in cattle has been reported in several European countries. The clinical picture also seems to be changing: the disease used to be characterized by a low morbidity and a high mortality, but large outbreaks with high morbidity and high mortality have recently been reported in several European countries, including Belgium and the Netherlands. This evolution implies that MCF becomes increasingly an economically important disease. In this article an overview is presented on the current knowledge on MCF with emphasis on epidemiology, diagnosis and preventive measures. Due to the high seroprevalence in adult sheep and the absence of protective vaccines for cattle, the conclusion of this review is that at this moment prevention of MCF in cattle mainly depends on the stringent avoidance of all contacts between sheep and cattle.

ETIOLOGIE EN CLASSIFICATIE

Boosaardige catarraal koorts (malignant catharral fever (MCF); snotziekte) wordt veroorzaakt door verschillende nauw verwante virussen van de subfamilie van de *gammaherpesvirinae* (genus *Rhadinovirus*) van de herpesvirussen (Denholm en Westbury, 1982; Li *et al.*, 2005b). Bij runderen zijn er twee vormen van BCK beschreven, die geografisch gescheiden voorkomen. De wildebeestgeassocieerde vorm (WA-MCF; de Afrikaanse vorm van BCK) werd in 1960 voor het eerst gerapporteerd (Plowright *et al.*, 1960). De ziekte wordt veroorzaakt door een infectie van runderen met het alcelafiene herpesvirus 1 (AIHV-1). Buiten Afrika wordt WA-MCF uitsluitend gerapporteerd in dierentuinen of wildparken, waar gevoelige diersoorten samen met de asymptomatische drager van AIHV-1, het wildebeest (*Connochaetes sp.*), gehuisvest worden (Haninchen *et al.*, 1998; Whitaker *et al.*, 2007). De schaapgeassocieerde vorm (SA-MCF) van BCK wordt veroorzaakt door het oviene herpesvirus-2 (OvHV-2). Asymptomatische dragers zijn schapen en vermoedelijk ook geiten (Brenner *et al.*, 2002). Deze vorm komt voor in Amerika (Schultheiss *et al.*, 2007), Oceanië (Hill *et*

al., 1993), Azië (Elizein *et al.*, 2003; Wani *et al.*, 2004) en Europa (Foster, 1983). De schaapgeassocieerde vorm van BCK is vooral gekend als ziekteverwekker bij gedomesticeerde runderen (*Bos taurus*). Verschillende hertensoorten (Vikoren *et al.*, 2006, Schultheiss *et al.*, 2007), buffels (Hill *et al.*, 1993) en bizons (Schultheiss *et al.*, 2000; Berezowski *et al.*, 2005; Li *et al.*, 2006) zijn echter veel gevoeliger voor de ziekte. Ook reeën (*Capreolus capreolus*) en edelherten (*Cervus elaphus*), de in België meest frequent gehouden hertensoorten, kunnen de ziekte ontwikkelen (Vikoren *et al.*, 2006). In totaal zijn er 35 gevoelige herkauwersoorten (Smith, 2002). Varkens behoren eveneens tot de lijst van gevoelige diersoorten en uitbraken werden onder andere beschreven in Noorwegen (Loken *et al.*, 1998), Finland (Syrjälä *et al.*, 2006) en Zwitserland (Albini *et al.*, 2003). Ook in België was er recentelijk een uitbraak (persoonlijke mededeling B. Mateusen; 2006).

De virussen die boosaardige catarraal koorts veroorzaken bij herkauwers, worden gegroepeerd in een subgroep van het genus *rhadinovirus*: de BCK-subgroep (Crawford *et al.*, 2002). Deze BCK-subgroep telt tot op heden 10 leden, waarvan er 4 duidelijk ge-

associeerd zijn met klinische ziekte bij gevoelige diersoorten (Li *et al.*, 2000; Crawford *et al.*, 2002). AIHV-1 werd het eerst geïsoleerd (Plowright *et al.*, 1960). Een tweede virus, het ovine herpesvirus 2 (OvHV-2), is wereldwijd de belangrijkste veroorzaker van BCK (Li *et al.*, 2004). Onlangs werden er nog twee andere pathogene virussen van de BCK-subgroep geïdentificeerd. Het ene wordt voorlopig het 'malignant catarrhal fever virus-white tailed deer' (MCFV-WTD) genoemd en veroorzaakt klassieke symptomen van BCK bij witstaartherten (Li *et al.*, 2000b; Kleiboeker *et al.*, 2002). De subklinische drager van dit virus is nog niet gekend. Het tweede virus is endemisch bij gedomesticeerde geiten en wordt voorlopig het capriene herpesvirus 2 (CpHV-2) genoemd (Li *et al.*, 2001a). Ziekte veroorzaakt door CpHV-2, werd voorlopig enkel bij het sikahert (Crawford *et al.*, 2002; Keel *et al.*, 2003) en het witstaarthert (Li *et al.*, 2003a) gezien. CpHV-2 veroorzaakt bij deze hertensoorten een traag verlopende huidvorm van BCK (Crawford *et al.*, 2002). De andere 6 virussen van de BCK-subgroep zijn apathogeen. Het betreft het alcelafiene herpesvirus-2 (AIHV-2) bij het hartebeest en de topi (Mushi *et al.*, 1981a), het hippotragiene herpesvirus 1 (HiHV-1) bij de Roanantilope (Reid en Bridgen, 1991) en vier nieuwe virussen bij de muskusos (Muskox-MCFV), de spiesbok (Oryx-MCFV), de steenbok (Ibex-MCFV) (Li *et al.*, 2003b) en het manenschaap (aoudad-MCFV) (Li *et al.*, 2005). Mogelijk is er een vijfde pathogeen virus, aangezien een alcelafiene herpesvirus 2-like virus, dat subklinisch aanwezig is bij het Jacksonhartebeest (*Alcelaphus buselaphus*), BCK veroorzaakt bij barbary rode herten (*Cervu elaphus barbarus*) (Klieforth *et al.*, 2002). Alle virussen zijn verschillend maar vertonen een hoge graad van genetische homologie (Baxter *et al.* 1993; Crawford *et al.*, 2002). Het genoom van AIHV-1 en OvHV-2 werd volledig gesequeneerd (Ensser *et al.*, 1997; Hart *et al.*, 2007).

EPIDEMIOLOGIE

Het onderzoek naar de epidemiologie en pathogenese van BCK werd jarenlang geremd omdat OvHV-2 niet *in vitro* kon gekweekt worden en er onvoldoende betrouwbare detectiemethoden waren om de ziekte experimenteel te reproduceren (Li *et al.*, 2004; Wani *et al.*, 2004; Russell *et al.*, 2008). Nieuwere technologieën, zoals 'competitive enzyme-linked immunosorbent assay' (cELISA), PCR en 'quantitative PCR', brachten het onderzoek naar de epidemiologie van OvHV-2 zowel bij klinisch gevoelige dieren als bij de natuurlijke gastheren in een stroomversnelling (Li *et al.*, 2004). OvHV-2 DNA kan gedetecteerd worden in nasaal secreet van de meeste geïnfekteerde schapen (Li *et al.*, 2001b). Er wordt algemeen aanvaard dat de belangrijkste infectieroute het direct en indirect contact met aerosols van nasale secreties van geïnfekteerde schapen is (Li *et al.*, 2004). Zowel lammeren als volwassen oaien zijn gevoelig voor horizontale kortaafstandsoverdracht (Li *et al.*, 1998; Li *et al.* 2000a). Hoewel het colostrum en de melk van geïnfekteerde

oaien virusgeïnfekteerde cellen bevatten, draagt dit weinig bij tot de infectie van lammeren (Li *et al.*, 1998). Er zijn weinig indicaties voor een verticale overdracht van OvHV-2 bij schapen (Russell *et al.*, 2008). In de lente wordt er vaak een stijging van het aantal gevallen van de schaapgeassocieerde vorm van BCK geobserveerd (Harris *et al.*, 1978; Muller-Doblies *et al.*, 2001). Historisch gezien wordt dit aan de lammerperiode geweten, in extrapolatie van de link tussen het epidemisch voorkomen van de wildebeestgeassocieerde vorm en het afkalven van het wildebeest (Mushi *et al.*, 1981b). Bij schapen is de lammerperiode, in tegenstelling tot wat er onder praktijkomstandigheden wordt gedacht, geen periode van verhoogd risico. Er wordt immers geen verhoogde uitscheiding gevonden bij oaien rond de lammerperiode (Li *et al.* 2004). Lammeren worden bovendien pas vanaf 10 weken geïnfekteerd en het nasaal secreet is pas viruspositief vanaf de leeftijd van 5 maanden (Li *et al.*, 1998; Li *et al.*, 1998). De grootste hoeveelheid viraal DNA wordt bij lammeren van 6 tot 9 maanden oud gevonden (Li *et al.*, 2001b). Een seizoengebonden patroon in de hoeveelheid viraal DNA in nasaal secreet van schapen wordt evenmin vastgesteld (Li *et al.*, 2001b). De adolescentie periode is dus de periode waarin het meeste virus in de omgeving wordt uitgescheiden. De reden waarom adolescenten meer virus uitscheiden dan dieren van andere leeftijdsklassen is onduidelijk (Li *et al.*, 2004). Ook volwassen schapen dragen het virus onderling over en kunnen potentieel zorgen voor een virustransmissie naar runderen (Li *et al.*, 2000a). De uitscheidingstijd is voor elke leeftijdsklasse kort (Li *et al.*, 2004).

De belangrijkste infectieroute van runderen verloopt eveneens via het direct contact met schapen en via aerosols van nasale secreties afkomstig van geïnfekteerde schapen (Li *et al.* 2001b, Li *et al.*, 2004). De ziekte werd in vroegere studies gereproduceerd bij runderen na een intraveneuze injectie van grote hoeveelheden bloed van spontaan geïnfekteerde runderen (Liggitt en DeMartini, 1980). In recenter werk konden kalveren onder experimentele omstandigheden door de verneveling van aerosols van nasale secreten van geïnfekteerde schapen besmet worden (Taus *et al.*, 2006). Enkel de dieren die de hoogste infectiedosis kregen, ontwikkelden klinische symptomen (Taus *et al.*, 2006). De horizontale overdracht tussen runderen onderling is onder veldomstandigheden niet mogelijk (Li *et al.* 2004). Ook bij bizons is er geen onderlinge transmissie (Li H., 2006). De reden waarom het virus niet overgaat naar andere BCK-gevoelige dieren is waarschijnlijk omdat bij deze diersoorten het virus op een celgeassocieerde manier replicateert en er dus geen celvrij virus gevormd wordt (Russell *et al.*, 2008). Recentelijk werd een uitbraak van BCK bij bizons beschreven waarbij de schapen het dichtst bij, zich op 5 kilometer afstand bevonden. Het aantal zieke dieren nam af naarmate de afstand tot de schapenkudde groter werd. Vroeger dacht men dat horizontale transmissie tussen bizons mogelijk was, maar nu is men ervan overtuigd dat het OvHV-2 over zeer lange afstanden andere gevoelige species kan

infecteren (Li *et al.*, 2008). Of dit fenomeen zich ook voordoet bij runderen is niet geweten. Het afstandseffect speelt bij runderen waarschijnlijk een minder belangrijke rol omdat deze species veel resistenter is tegen het ontwikkelen van BCK. Schapen kunnen geïnfecteerd worden met 10^3 tot 10^4 kopieën van het genoom van het OvHV-2 (Taus *et al.*, 2005). Kalveren kunnen pas vanaf 10^6 - 10^8 kopieën geïnfecteerd worden, en enkel bij de hoogste dosis ontstaan er symptomen van BCK (Taus *et al.*, 2006). Bizons vertonen reeds symptomen met 10^5 kopieën (Berezowski *et al.*, 2005; Li *et al.*, 2006). Het ontwikkelen van BCK is enerzijds afhankelijk van de infectiedosis en anderzijds van de gevoeligheid van de species. Met zeer hoge dosissen virus kan immers ook een BCK-achtige ziekte bij de natuurlijke gastheer, het schaap, geïnduceerd worden (Li *et al.*, 2005a). Mogelijk veroorzaakt het virus toch ziekte bij schapen. Recentelijk immers werd het OvHV-2 geassocieerd met uitbraken van ulceratieve vulvitis en balanitis bij schapen in het Verenigd Koninkrijk. Het virus werd uit letsels op vulva's en penissen geïsoleerd (Pritchard *et al.*, 2008).

BCK is vrijwel wereldwijd verspreid. In Afrika komt de wildebeestgeassocieerde vorm bij runderen endoötiësch en als een seizoengebonden epidemie voor (Yeruham *et al.*, 2004). In Europa en Amerika is de prevalentie van de schaapgeassocieerde vorm van BCK meestal laag (Otter *et al.*, 2002). Het betreft doorgaans één of hoogstens enkele runderen op een bedrijf, waarbij vooral jonge dieren tussen 9 en 18 maanden oud aangetast worden (Penny, 1998; Smith, 2002).

Toch werden naar het einde van vorige eeuw toe enkele grote uitbraken beschreven in Groot-Brittannië (Foster, 1983; Sharpe *et al.*, 1987; Bonn, 1990), Ierland (Hamilton, 1990; Collery en Foley, 1996) en Nieuw-Zeeland (Thompson en Beckett, 1987). Alle landen waar de grote uitbraken voor het eerst gemeld werden, hebben een grote schapenpopulatie. Cijfers van het Veterinary Laboratories Agency (VLA, Groot-Brittannië) tonen een gelijkaardige trend in de 21^{ste} eeuw. De meeste uitbraken betreffen de klassieke individuele gevallen (VLA, 2006), maar in 2005 en 2006 werden er ook vijf grote uitbraken van het peracute syndroom gemeld in Groot-Brittannië (Holliman *et al.*, 2007). De VLA meldt een stijging van het aantal gevallen van BCK in 2006 ten opzichte van de voorgaande drie jaren (VLA, 2006). Grote uitbraken werden recentelijk ook in Nederland en België gezien (Van Wuijckhuise-Sjouke en Knibbe, 2007; P. Deprez, persoonlijke mededeling, 2008). BCK wordt in heel Europa steeds meer als één van de 'emerging diseases' gezien.

Veel ernstiger is de situatie bij de bizons en verschillende hertensoorten, waarbij BCK één van de belangrijkste economische verliesposten is geworden (Reid 1992, Schultheiss *et al.* 2000; O'Toole *et al.*, 2002; Berezowski *et al.*, 2005; Li *et al.*, 1995, 2006, 2008). Ter illustratie van het verschil in gevoeligheid tussen runderen en bizons: bij een uitbraak waar de helft van de bizons stierf, ontwikkelde er slechts 1 rund op enkele duizenden symptomen (Li H., 2006).

De BCK-problematiek bij de bizons en de stijgende incidentie in Europa wekken de interesse voor prevalentiestudies van de schaapgeassocieerde vorm van BCK in Amerika en Europa. De prevalentie van antistoffen tegen het OvHV-2 onder schapen is hoog. In de VS heeft 37 tot 62% van de schapen en geiten antistoffen (Li *et al.*, 1996). In Duitsland en Portugal is respectievelijk 72 en 92% van de geteste schapen positief (Fröhlich *et al.*, 1998; Cortez *et al.*, 2008). In Turkije is de seroprevalentie bij schapen en geiten nog hoger, namelijk respectievelijk 97,5 en 96,0% (Yeslbağ, 2007). Het is opvallend dat de seroprevalentie bij schapen jonger dan een jaar zeer laag is (Fröhlich *et al.*, 1998). Viraal antigeen werd in een Duitse studie met PCR aangetoond in de lymfeknopen van alle 20 geteste schapen (Fröhlich *et al.*, 1998). In een studie in Portugal was 81,3% van de geteste schapen PCR-positief bij een bloedonderzoek (Cortez *et al.*, 2008). In België werd in het kader van een eindwerk onlangs een beperkte studie uitgevoerd bij schapen op vier bedrijven: 87,5 % van de bemonsterde schapen was positief (Steukers, 2008).

Bij runderen is de prevalentie van antistoffen veel lager. In de VS en Turkije wordt respectievelijk 2 tot 13 en 15% gemeld (Li *et al.*, 1996; Yeslbağ, 2007).

Viraal antigeen kan door middel van PCR bij een bloedonderzoek niet aangetoond worden bij runderen die nooit in contact zijn geweest met schapen (Cortez *et al.*, 2008). Bij de aanwezigheid van schapen en runderen op hetzelfde bedrijf is daarentegen 7,4% van de runderen PCR-positief (Cortez *et al.*, 2008). Een hogere prevalentie van PCR-positieve runderen wordt eveneens tijdens uitbraken vastgesteld. Bij een uitbraak in Saudi-Arabië was de prevalentie bij volwassen runderen, jongvee (1-2 jaar) en kalveren (6-9 maanden) respectievelijk 56% (n=16), 52% (n=60) en 11% (n=27) (Elizein *et al.*, 2003). De prevalentie van BCK-antistoffen bij wilde herkauwers is zeer variabel. In een Duitse studie werden damherten, reeën en edelherten onderzocht. Enkel bij de damherten heeft 16% antistoffen (Fröhlich *et al.*, 1998). Ook bij in gevangenschap levende damherten is de prevalentie 7% (Fröhlich *et al.*, 1998). Bij de muskusos en het dalschaap is de antistofprevalentie zelfs 95% (Zarnke *et al.*, 2002).

SYMPTOMEN

De gammaherpesvirussen verblijven in perifere witte bloedcellen van hun gastheren zonder ziekte te veroorzaken (Schultheiss *et al.*, 2007). Bij natuurlijke infecties wordt een incubatieduur van 3 tot 10 weken vermeld, waarna het virus zich repliceert in het vasculair endotheel en alle epitheliale oppervlakten van het lichaam (Smith, 2002). Na een experimentele infectie van runderen met OvHV-2 is de incubatieduur 2 tot 12 weken (Taus *et al.*, 2006; Russell *et al.*, 2008). De incubatieperiode zou tot 9 maanden kunnen duren (Brenner *et al.*, 2002).

De overheersende symptomen zijn afhankelijk van de aangetaste epithelia. BCK vertoont meerdere klini-



Figuur 1. Kop- en ogenvorm van BCK: corneatroebeling en mucopurulente oog- en neusvloeï.

sche vormen gaande van een milde, bijna onopgemerkte vorm tot een multi-orgaan falen met het optreden van centrale zenuwsymptomen (Brenner *et al.*, 2002). Naargelang de overheersende symptomen wordt er klassiek onderscheid gemaakt tussen de kop- en ogenvorm, de darmvorm, de huidvorm en de nerveuze vorm (Smith, 2002). Daarnaast wordt er bij enkele uitbraken een peracute vorm beschreven die gekenmerkt wordt door ernstige diarree, hoge koorts, conjunctivitis en sterfte na 1 tot 3 dagen (Weaver, 1978; Pierson *et al.*, 1978). Alle vormen kunnen door dezelfde virusstam veroorzaakt worden en samen bij een uitbraak gezien worden (Smith, 2002). De kop- en ogenvorm wordt het meest gezien, ook in België (Muylle *et al.*, 1985; Deprez *et al.*, 2004). Een aangeast dier vertoont matige tot hoge en persisterende koorts (39,5°C - 42°C), bilaterale seromucoze tot mucopurulente neusvloeï, bilaterale conjunctivitis met verhoogde tranenvloeï, een verhoogde ademhalingsfrequentie, zwelling van perifere lymfeknopen, speekselen, erosieve letsels op de mond mucosae en korsten op de neusspiegel (Figuur 1). De uni- of bilaterale corneatroebeling, die begint met een fijne lijn nabij de limbus en zich centripetaal uitbreidt, wordt traditioneel als bijna pathognomonisch voor BCK beschouwd (Plowright *et al.*, 1990). Niet alle symptomen zijn steeds even duidelijk aanwezig. Acute ziekte duurt meestal 3-7 dagen, waarna de dood volgt (Smith, 2002). Naar het eindstadium toe kunnen dieren met de kop- en ogenvorm zenuwsymptomen (nerveuze vorm), zoals depressie, decubitus, spiertremoren, opisthotonus en krampaanvallen ontwikkelen (Smith 2002, Deprez, 2006). Bij de darmvorm is het overheersende symptoom diarree in combinatie met koorts, lymfadenopathie en mildere mucosaletsels. De nerveuze vorm kan ook zonder associatie met de kop- en ogenvorm optreden. De initieel meest voorkomende symptomen zijn dan koorts, nekstijfheid, incoördinatie en een stijve



Figuur 2. Focale erosieve tot necrotiserende glossitis bij een rund met chronische BCK.

gang. De ziekte evolueert naar lethargie, decubitus en uiteindelijk laterale decubitus met uitgesproken zenuwsymptomen (Brenner *et al.*, 2002). Hematurie is een frequente bevinding bij alle vormen, behalve de huidvorm (Smith, 2002). De huidvorm is uiterst zeldzaam en komt meer voor bij wilde dan bij gedomesticeerde herkauwers (Crawford *et al.*, 2002; David *et al.*, 2005; Munday *et al.*, 2008). Recentelijk werden er, in associatie met uitbraken op naburige boerderijen, twee gevallen van de huidvorm bij melkveevarzen op twee verschillende bedrijven in Israël beschreven (Brenner *et al.*, 2002; David *et al.*, 2005). Initieel ontwikkelden er zich beperkte zones van alopecia met heldergeel exsudaat. Over een periode van 3-4 maanden was er een veralgemeende alopecia met een sterke verdikking van de huid ontstaan, sterk gelijkend op streptotrichosis en overgevoeligheidsdermatitis (David *et al.*, 2005). Er waren geen bijkomende symptomen die BCK deden vermoeden, met uitzondering van beperkte ulceraties onder de tong en veralgemeende lymfadenopathie in het eindstadium (David *et al.*, 2005). CpHV-2 veroorzaakt voorlopig enkel bij hertachtigen een gelijklopend beeld (Crawford *et al.*, 2002).

Het is bewezen dat naast de acute vormen van BCK tevens chronische BCK (O'Toole, 1995, 1997) en ook een gedeeltelijk tot volledig herstel van de ziekte voorkomen (Milne en Reid, 1990; O'Toole, 1995, 1997; Penny, 1998; Otter en Reid, 2002). Gollnick *et al.* gaven in 2007 een uitgebreide beschrijving van een geval met chronische BCK: de belangrijkste symptomen hierbij waren speekselen ten gevolge van een necrotiserende glossitis, centrale corneatroebeling, interdigitale erosies, focale crusteuze dermatitis en generaliseerde lymfadenopathie (Figuur 2). Het dier vertoonde na een maand geen koorts meer en bleef in een goede algemene toestand. De chronische vorm met eventueel klinisch herstel is, net als de huidvorm, bij runderen vaak geassocieerd met een uitbraak en vormt er de nasleep van (O'Toole, 1995, 1997; Brenner *et al.*, 2002; Otter *et al.*, 2002). In de beschreven casussen duurde het maanden vooraleer een totaal herstel optrad en viraal antigeen bleef aantoonbaar met PCR (O'Toole, 1995, 1997; Penny, 1998; Gollnick, 2007).

Op de lijkschouwing wordt meestal een aantasting van diverse slijmvliezen gevonden. Petechiën, erosies en ulceraties in de mondholte en een bloeding en/of necrose van de wangpapillen kunnen aanwezig zijn