

## CASEUSE LYMFADENITIS BIJ KLEINE HERKAUWERS\*

H. Imberechts<sup>1</sup>, A. Decostere<sup>2</sup>, K. Dierick<sup>3</sup>, E. Thiry<sup>4</sup>, J. Mainil<sup>5</sup>, C. Saegerman<sup>6</sup>

<sup>1</sup>CODA, Algemene Bacteriologie,  
Groeselenberg 99, B-1180 Brussel,

<sup>2</sup>Universiteit Gent, Faculteit Diergeneeskunde, vakgroep Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten,  
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke,

<sup>3</sup>WIV, Afdeling Eetwaren,  
J Wytsmanstraat 14, B-1050 Brussel,

<sup>4</sup>Université de Liège, Département "Virologie, Epidémiologie et Pathologie des maladies virales",  
Boulevard de Colonster, 20, bâtiment B43 bis, B-4000 Liège,

<sup>5</sup>Université de Liège, Département "Bactériologie et pathologie des maladies bactériennes",  
Boulevard de Colonster, 20, bâtiment B43, B-4000 Liège,

<sup>6</sup>FAVV, DG Controlebeleid, Secretariaat van het Wetenschappelijk Comité, WTC III, 8° verdieping,  
S. Bolivarlaan 30, B-1000 Brussel  
hein.imberechts@var.fgov.be

### SAMENVATTING

**Corynebacterium pseudotuberculose infecties bij schapen en geiten veroorzaken een kazige lymfadenitis en zijn de oorzaak van ernstige economische verliezen in de sector. Op basis van de literatuur, onder andere over de pathogenese, diagnose en epidemiologie van de infectie, worden enkele bedenkingen geformuleerd voor wat betreft het uitwerken van een mogelijk bestrijdingsprogramma voor caseuse lymfadenitis bij kleine herkauwers.**

### INLEIDING

Caseuse lymfadenitis bij schapen en geiten is een chronische aandoening die veroorzaakt wordt door *Corynebacterium pseudotuberculosis*, een facultatief anaërobe, grampositieve, onbeweeglijke, niet-sporevormende, polymorfe bacterie. De infectie veroorzaakt bij kleine herkauwers een kazige lymfadenitis waarbij chronische abscessen van zowel oppervlakkige als inwendige lymfeknopen optreden. De aandoening is ook bekend als pseudotuberculose, kaasachtige lymfeklierontsteking en 'bultenziekte'. De meeste rapporten over caseuse lymfadenitis bij schapen en geiten werden beschreven in de Verenigde Staten, Australië, Nieuw-Zeeland en Canada, maar de infectie komt eveneens in Europa voor (recent overzicht, Baird, 2003).

Bij andere huisdieren komt een infectie met *C. pseudotuberculosis* minder frequent voor. Bij paarden leidt een infectie met *C. pseudotuberculosis* tot abscessen ter hoogte van de buikspieren en van de buikwand, alsook in de inwendige organen. Uitgebreide ontsteking van de oppervlakkige lymfevaten (ulceratieve lymfangitis) komt bij paarden eveneens

voor, zij het in mindere mate (Songer en Prescott, 1993; Williamson 2001). *C. pseudotuberculosis* infectie treedt slechts sporadisch op bij runderen, waarbij uierontsteking en uitscheiding van de kiem in de melk mogelijk zijn (Shpigel *et al.*, 1993). Dergelijke infecties werden eveneens in België vastgesteld (Hommeze *et al.*, 1999). Sporadisch komt de infectie ook bij de mens voor; er werden een twintigtal gevallen van lymfadenitis te wijten aan *C. pseudotuberculosis* beschreven, vooral in Australië (Peel *et al.*, 1997).

De economische verliezen die gepaard gaan met caseuse lymfadenitis zijn te wijten aan beschadiging van de karkassen (afkeuring in het slachthuis), verminderde wol- en melkproductie, verminderde gewichtsaanzet en reproductiestoornissen. Bovendien veroorzaakt caseuse lymfadenitis economische schade op bedrijfsniveau en is het een negatief kwaliteitskenmerk.

In België bestaat de schapen- en geitenpopulatie uit respectievelijk ongeveer 188 000 en 39 000 dieren. Een meer gedetailleerde verdeling is weergegeven in Tabel 1. Cijfers van slachtingen en inbeslagnames zijn weergegeven in Tabel 2.

\* Dit manuscript kwam tot stand ter voorbereiding van het advies sci com 2003/21 van het wetenschappelijk comité van het favv omtrent caseuse lymfadenitis bij kleine herkauwers.

Tabel 1. Verdeling van het aantal schapen en geiten in België (dd maart 2003).

	Vlaanderen		Wallonië		België	
	Dieren	Bedrijven	Dieren	Bedrijven	Dieren	Bedrijven
Schapen	127 804	21 572	59 989	10 190	187 793	31 762
Geiten	29 420	9 592	9 426	3 930	38 846	13 522

Tabel 2. Aantal slachtingen van schapen en geiten in 2001 en 2002 en het aantal inbeslagnames.

	2001		2002	
	Aantal keuringen	Inbeslagnames	Aantal keuringen	Inbeslagnames
Schapen	120 413	2 679	89 114	2 742
Geiten	2 327	57	2 733	20

In het slachthuis werd geen enkele melding van veralgemeende lymfadenitis genoteerd.

#### PATHOGENESE

Een infectie met *C. pseudotuberculosis* grijpt voornamelijk plaats via de gekwetste huid (bijvoorbeeld wondjes door het scheren, kwetsuren door prikkel-draad, splinters) of via de mucosa (bijvoorbeeld van de luchtwegen of van het maagdarmsstelsel), maar een infectie kan eveneens gebeuren via de intacte huid wanneer deze verweekt is. Na het doordringen in de huid of van de mucosa worden de kiemen gefagocyteerd; de kiem kan zich nog steeds vermenigvuldigen waardoor de macrofaag afsterft. Vervolgens dringt *C. pseudotuberculosis* door tot de regionale lymfeklieren en eventueel verder tot de inwendige organen. In de lymfeknopen worden abscessen gevormd die openbreken, eventueel doorheen de huid. Het pus bevat naast afgestorven weefsel en bloedvocht eveneens levensvatbare *C. pseudotuberculosis* kiemen. Op die manier komen massaal veel kiemen in de omgeving terecht, wat spreiding naar andere schapen en geiten (directe overdracht) en besmetting van de omgeving (indirecte overdracht) mogelijk maakt. (Batey 1986; Prescott en Songer, 1993).

Alhoewel *C. pseudotuberculosis* in de omgeving niet kan vermenigvuldigen, kan ze er lange tijd overleven, vooral bij lage temperaturen, hoge vochtigheid en wanneer de kiem geassocieerd is met organisch materiaal, bijvoorbeeld stro of wolresten (Augustine en Renshaw, 1986; Rizvi *et al.*, 1997). Besmette transportmiddelen of scheerapparaten kunnen de infectie naar andere dieren overdragen. Geïnfecteerde dieren op een initieel niet-gecontamineerd transportmiddel kunnen zowel het transportmiddel als het ontvangstbedrijf besmetten. De incubatietijd (de tijd die verloopt tussen de infectie en het moment dat de abscessen in de oppervlakkige lymfeklieren worden opgemerkt) varieert van 3 weken tot zes maanden (Radostits *et al.*, 1999).

Ten minste twee virulentiefactoren werden beschreven bij *C. pseudotuberculosis*, namelijk een vetfractie extern aan de celmembraan en een toxisch fosfolipase D (PLD) (Songer en Prescott, 1993). Door de vetfractie is de kiem weerstandig tegen de hydrolytische enzymen in de lysosomen van de macrofagen waardoor de kiem in de cel kan vermenigvuldigen. Het PLD is een exotoxine dat diffundeert van de plaats van infectie en complement in het serum van de gastheer activeert waardoor deze

aspecifieke afweercomponent minder beschikbaar is ter hoogte van de kiem zelf. Bovendien hydrolyseert PLD sfingomyeline, een onderdeel van het bloedvattendoetheel, waardoor de permeabiliteit van de bloedvaten vergroot. Bijgevolg kan de kiem zich beter verspreiden in de gastheer, wat aanleiding geeft tot secundaire abcessen (Songer en Prescott, 1993). Yozwiak en Songer (1993) toonden aan dat PLD eveneens de overleving van *C. pseudotuberculosis* in de gastheer stimuleert omdat het schadelijk is voor neutrofielen en bovendien aan deze cellen kan ontsnappen. Het belang van PLD in de pathogenese van caseuse lymfadenitis werd onomstotelijk bewezen na infectie van schapen met een isogene *pld*-mutant. Deze infectie resulteerde immers niet in het voorkomen van de typische kazige lymfeklierontsteking (Hodgson *et al.* 1992). Bovendien konden anti-PLD-antistoffen de spreiding van *C. pseudotuberculosis* naar regionale lymfeknopen tegengaan (Hodgson *et al.*, 1994). Ten slotte werden recent genen geïdentificeerd die homologie vertonen met genen die bij andere kiemen tussenkomen in de ijzeropname, wat voor intracellulaire kiemen essentieel is voor hun overleving in de gastheer (Billington *et al.*, 2002).

Na een *C. pseudotuberculosis* infectie kan humorale en cellulaire immuniteit worden aangetoond (Pepin *et al.*, 1993). De infectie blijft meestal gelokaliseerd en soms wordt de kiem door cellulaire immuniteit geëlimineerd vroeg na de infectie (Brogden *et al.*, 1987), maar abcessen kunnen eveneens telkens opnieuw optreden. Geïnfecteerde dieren blijven bijgevolg dragers van de infectie. Soms breidt de infectie zich uit naar de inwendige organen, wat bij het schaap kan leiden tot het "thin ewe" syndroom, een progressieve verzwakking die resulteert in de dood.

### Infectie met *C. pseudotuberculosis* bij de mens

De meeste gevallen van lymfadenitis bij de mens door infectie met *C. pseudotuberculosis* werden in Australië beschreven (Peel *et al.*, 1997). Het grootste aantal infecties werd meestal in verband gebracht met contact met levende of dode schapen (schapenscheerder, personeel van slachthuis, slager), alhoewel uitzonderingen voorkomen (Peel *et al.*, 1997). Vooral lymfadenitis van de armen komt voor, vermoedelijk omdat de handen en armen de preferentiële plaatsen van intrede zijn. Het is waarschijnlijk dat de infectie bij personen die professioneel met schapen bezig zijn (handelaars, dierenartsen) wel vaker voorkomt, maar precieze cijfers zijn niet voorhanden. Ook lymfeklierontsteking in de liesstreek is frequent en is ver-

moedelijk te wijten aan een infectie via de huid van benen en voeten, wat op zijn beurt in verband gebracht wordt met een besmetting van de omgeving (Peel *et al.*, 1997). In een enkel rapport was de vermoedelijke oorzaak van infectie het drinken van besmette, niet verhitte geiten- en koemelk (Goldberger *et al.*, 1981). Algemeen wordt aangenomen dat *C. pseudotuberculosis* volledig afgedood wordt door pasteurisatie.

De letsels bij de mens zijn deze van een necrotiserende of purulente granuleuze lymfadenitis (Peel *et al.*, 1997). Uitgebreide lymfeklierontsteking van de inwendige organen werd bij de mens niet beschreven. Een infectie met *C. pseudotuberculosis* bij de mens wordt vooral gekenmerkt door het chronisch karakter en niet door de ernst van de aandoening. Na een chirurgische verwijdering van de aangetaste lymfeklieren en antibioticabehandeling (penicilline of erytromycine) herstelt de patiënt volledig.

*C. pseudotuberculosis* kan na lysogenisatie met een bacteriofaag van *Corynebacterium diphtheriae* difterie toxine produceren. Nochtans werd klinische difterie bij de mens nooit met *C. pseudotuberculosis* in verband gebracht (Peel *et al.*, 1997).

### SYMPTOMEN

Caseuse lymfadenitis bij kleine herkauwers komt voornamelijk voor onder twee vormen, namelijk als een infectie van de subcutane weefsels en de oppervlakkige lymfeknopen, en als abcessen in inwendige organen, zoals long, milt en inwendige lymfeklieren (Laven *et al.*, 1997; Williamsen, 2001). Eventueel kan de inwendige infectie ongemerkt verlopen, maar meestal gaat ze gepaard met gewichtsverlies en vermageren ("thin ewe" syndroom).

Zeker bij geiten komen de meeste abcessen voor in de lymfeklieren van hals en kop. Een geit zonder inwendige abcessen vertoont geen andere klinische symptomen dan verdikking of abcedering van één of meer oppervlakkige lymfeknopen. Aantasting van de inwendige organen (voornamelijk longen, maar ook lever en nieren) en inwendige lymfeknopen wordt bij het schaap vaker waargenomen dan bij de geit (Brown en Olander 1987; Malone *et al.*, 2002).

De abcessen van de lymfeklieren bij het schaap zijn gelaagd en hebben een ajuinvormig aspect, levende bacteriën en afgestorven macrofagen en eventueel weefsel vormen de kern van het abces en daarrond bevinden zich lagen van bindweefsel en verdikt kazig

materiaal. Bij de geit zijn de aangetaste lymfeklieren uniform van morfologie (Brown en Olander, 1987).

## DIAGNOSE

### Bacteriologisch onderzoek

Uitwendige abcessen bij schapen en geiten laten caseuse lymfadenitis vermoeden, maar de diagnose moet bevestigd worden door een bacteriologisch onderzoek van etter. Als differentiaal diagnose moet vooral aan infecties met *Arcanobacterium pyogenes*, *Staphylococcus aureus* en *Pasteurella multocida* gedacht worden, maar eveneens aan *Yersinia pseudotuberculosis*, *Actinobacillus ligneresii* en aan *Mycobacterium* sp. infecties. Ook de mogelijkheid van speekselklierzysten en van verstopte talgklieren moet overwogen worden.

*C. pseudotuberculosis* is een kleine, polymorfe grampositieve kiem die groeit op bloedagar onder aërobe en anaërobe omstandigheden en een smalle zone van volledige hemolyse vertoont, die vooral na 48-72 uur incubatie duidelijk wordt. Verder zijn de kolonies klein en wit en hebben ze een ruw en droog aspect. De kiem is katalase- en ureasepositief, zet glucose om zonder gasvorming, hemolyseert schapen rode bloedcellen in synergie met *Rhodococcus equi* en inhibeert het beta-hemolysine van *Staphylococcus aureus*.

Indien *C. pseudotuberculosis* aanwezig is in de letsels, is deze vrij eenvoudig te isoleren omdat dit agens hier vaak in grote aantallen aangetroffen wordt.

Voor wat betreft zijn gevoeligheid voor antimicrobiële middelen, is *C. pseudotuberculosis* gewoonlijk *in vitro* gevoelig voor penicillinen, amoxicilline, macroliden, tetracyclinen, cefalosporinen, lincomycine, chlooramfenicol, sulfonamiden-trimethoprim en rifampicine (Judson en Songer, 1991).

### Serologisch onderzoek

Een correcte diagnose stellen bij individuele dieren met de inwendige vorm van caseuse lymfadenitis is moeilijk, zeker wanneer enkel symptomen van algemeen ziek zijn of van longontsteking aanwezig zijn (Watson en Preece, 2001). Er werden veel serologische testen beschreven (Williamson 2001) maar alle hebben ze beperkingen. Zowel vals-positieve als vals-negatieve resultaten komen voor. Maternale antistoffen via colostrum en melk maken dat serologisch onderzoek bij dieren jonger dan 6 maanden met voorzichtigheid moet geïnterpreteerd

worden. In landen waar een vaccin tegen caseuse lymfadenitis geregistreerd is (onder andere in de Verenigde Staten, Australië, Nieuw-Zeeland) interfereren de antilichamen opgewekt door de immunisatie met de serologische testen. Chronisch geïnfecteerde dieren waarbij de abcessen goed afgelijnd zijn van de rest van het lichaam kunnen eventueel vals-negatieve serologische reacties opleveren.

Voor de diagnostiek op groepsniveau is de ELISA het meest geschikt (Watson en Preece, 2001). Verschillende ELISA's werden beschreven, waarbij als antigeen een bereiding van toxine (Sutherland *et al.*, 1987; ter Laak *et al.*, 1992), van celwand (Sutherland *et al.*, 1987) of van beide (Sting *et al.*, 1998) werd gebruikt.

De toxine ELISA heeft geen 100% gevoeligheid bij geiten en problemen met de gevoeligheid en specificiteit bij schapen werden eveneens beschreven (Schreuer *et al.*, 1994; Dercksen *et al.*, 1996).

De ELISA die in Nederland gebruikt wordt in het bestrijdingsprogramma bij geiten is gebaseerd op een toxinebereiding van *C. pseudotuberculosis* (ter Laak *et al.*, 1992) en werd voor enkele technische parameters gewijzigd (Dercksen *et al.*, 2000). Deze aangepaste ELISA werd beoordeeld met behulp van sera van schapen en geiten afkomstig van bedrijven die vrij zijn van caseuse lymfadenitis en van dieren met klinische abcessen waaruit *C. pseudotuberculosis* werd geïsoleerd. Uit de resultaten leidden de onderzoekers af dat de gewijzigde ELISA beter scoorde voor gevoeligheid (voor schapen 79±5% in plaats van 51±6%, voor geiten 93±3% in plaats van 72±5%), terwijl de specificiteit gelijk bleef (voor schapen 99±1% tegenover 97±2%, voor geiten 98±1 tegenover 99±1%) (Dercksen *et al.*, 2000). De onderzoekers bevestigen dus dat de ELISA kan ingeschakeld worden in een bestrijdingsprogramma bij geiten, ook al betekent dit dat enkele dieren die geen infectie met *C. pseudotuberculosis* doormaken, zouden opgeruimd worden. Voor schapen echter blijkt de ELISA te weinig gevoelig en daardoor zouden niet alle geïnfecteerde dieren herkend worden zodat de infectie op een bedrijf aanwezig zou blijven.

Malone *et al.* (2002) evalueerden de toxine ELISA in drie bedrijven met natuurlijk geïnfecteerde schapen. In totaal werden 130 schapen beoordeeld op aanwezigheid van letsels in een bacteriologisch onderzoek en in ELISA. Op basis van deze resultaten werd de gevoeligheid van de ELISA voor caseuse lymfadenitis bepaald op 96% en de specificiteit op 36%.

Ter aanvulling van de ELISA werd een interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) test ontwikkeld als maat voor de cellulaire immuniteit van schapen na *C. pseudotuberculosis* infectie (Prescott *et al.*, 2002). Volledig bloed van experimenteel geïnfecteerde dieren werd *in vitro* gestimuleerd met *C. pseudotuberculosis* lysaat als antigeen, waarna de concentratie van IFN- $\gamma$  werd gemeten in ELISA. Alhoewel de waarden van de individuele dieren schommelden in functie van de tijd, suggereerden de resultaten dat de test betrouwbaar is om geïnfecteerde van niet-geïnfecteerde dieren te onderscheiden. De IFN- $\gamma$  test zou een interessante aanvulling kunnen zijn op de serologische test maar moet verder gevalideerd worden (Prescott *et al.*, 2002).

Vanuit het standpunt van de ziektebestrijding is het belangrijk te melden dat *C. pseudotuberculosis* gemeenschappelijke antigenen heeft met *Mycobacterium* sp., waardoor kleine herkauwers met caseuse lymfadenitis vals-positief kunnen reageren in de intradermo tuberculinetest (Brown en Olander, 1987).

## EPIDEMIOLOGIE

Volgens gegevens van Dierengezondheidszorg Vlaanderen, de *Association Régionale de Santé et Identification Animales* en van de sector van de kleine herkauwers (respectievelijk G. Bertels, G. Bughin en B. Carton, persoonlijke mededelingen, 2003) komt klinische caseuse lymfadenitis veralgemeend voor bij (melk)geiten in België, en dit eerder op bedrijven van honderd dieren en meer. De aanwezigheid van abscessen stelt problemen voor de export van de geiten, zodat de sector vragende partij is om bedrijven waar geen caseuse lymfadenitis aanwezig is, te certificeren. Bij schapen zouden er minder meldingen van klinische caseuse lymfadenitis zijn. Enkele keren werd *C. pseudotuberculosis* geïsoleerd uit abscessen bij geiten, maar zelden bij schapen. Gedocumenteerde, precieze prevalentiecijfers ontbreken.

*C. pseudotuberculosis* zou voor het eerst in Nederland geïsoleerd zijn in 1978 uit een schapenlong; bij geiten werd de aandoening in 1986 beschreven (Schreuder *et al.*, 1986). Dercksen en anderen schatten dat caseuse lymfadenitis voorkomt op ongeveer 5% van de geitenbedrijven maar minder op schapenbedrijven (Dercksen *et al.*, 2000).

In 1990 werden voor het eerst symptomen gemeld van caseuse lymfadenitis bij melkgeiten in het Verenigd Koninkrijk (VK) na contact met uit Duitsland geïmporteerde geiten (Lloyd *et al.*, 1990). Sinds 1991 vertonen ook schapen symptomen van caseuse lymfa-

denitis infecties en heeft de ziekte zich in toenemende mate verspreid in het VK (Watson en Preece, 2001). Om de omvang van de infectie in te schatten, werden door het *Veterinary Laboratory Agency* twee studies uitgevoerd, namelijk het gratis bacteriologisch onderzoek van schapen en geiten verdacht van caseuse lymfadenitis en een tweede middels een verhoogde controle in de slachthuizen (Mechie, 1998; Watson en Preece, 2001). Uit deze studie blijkt dat het aantal gevallen op probleembedrijven alsmaar toeneemt en dat steeds vaker jongere dieren geïnfecteerd geraken (Watson en Preece, 2001).

Caseuse lymfadenitis werd eveneens gerapporteerd bij ongeveer 20% tot 90% van de schapen in Canada, afhankelijk van de diagnostische methode en van de regio (Stanford *et al.*, 1998; Arsenaault *et al.*, 2003), en bij geiten in de Tsjechische Republiek (Skalka *et al.*, 1998).

In 1984 werd in een Australisch slachthuis een prevalentie van caseuse lymfadenitis bij volwassen schapen van meer dan 50% gemeld (Batey, 1986a). Bij geiten werd een prevalentie van ongeveer 8% gemeld in dezelfde streek (Batey, 1986b).

## WETGEVING

Caseuse lymfadenitis staat vermeld in artikel 6 van de handelsrichtlijn van de Europese Gemeenschap voor kleine herkauwers (Anoniem, 1991). Voor het intracommunautaire handelsverkeer moeten fokschapen en fokgeiten afkomstig zijn van bedrijven waar klinische caseuse lymfadenitis de laatste 12 maanden voorafgaand aan het transport niet werd vastgesteld.

In België bestaat tot op heden (*medio* 2003) geen andere specifieke wetgeving met betrekking tot caseuse lymfadenitis.

## BESTRIJDING EN BEWAKING

Uit de beschrijving van de pathogenese van caseuse lymfadenitis volgt dat de infectie enzoötisch kan verlopen bij schapen en geiten. De infectie is bijzonder moeilijk te bestrijden met antimicrobiële middelen omdat door de afweer de kiem afgebakend wordt in de kazige abscessen en bijgevolg niet geëlimineerd wordt. Bovendien overleeft de kiem lange tijd (maanden) in de omgeving, wat een bijkomende bron van infectie betekent. Ten slotte zijn de beschikbare serologische testen onvoldoende in staat om geïnfecteerde dieren zonder klinische symptomen te identificeren (Williamson, 2001).

Preventie richt zich op het voorkomen van insleep. De diagnose van caseuse lymfadenitis is echter niet eenvoudig, abcessen kunnen op atypische plaatsen voorkomen, bijvoorbeeld enkel inwendig of submandibulair, en soms is het niet mogelijk om *C. pseudotuberculosis* te isoleren uit een lymfeklierabces (Watson en Preece, 2001). Aangezien geïnfecteerde dieren dragers blijven van *C. pseudotuberculosis* ondanks immunologische reacties (Pepin *et al.*, 1993), moeten zulke dieren beschouwd worden als een constante bron van infectie. Bijgevolg moeten deze dieren gescheiden worden van niet-geïnfecteerde dieren of zelfs geëlimineerd worden (Watson en Preece, 2001; Williamson, 2001). Elk schaap dat of elke geit die op een bedrijf wordt binnengebracht, moet geïnspecteerd worden op de aanwezigheid van abcessen (Laven *et al.*, 1997; Williamson, 2001). Bovendien moeten op een bedrijf de nodige maatregelen getroffen worden om kwetsuren en bijgevolg mogelijke besmettingen, te voorkomen (via prikkel draad, tondeuses, scherpe randen van drink- of voederbakken, ...).

### Vaccinatie

In België, in tegenstelling tot de Verenigde Staten, Australië en Nieuw-Zeeland, is geen *C. pseudotuberculosis* vaccin geregistreerd. Nochtans is volgens sommige auteurs de vaccinatie van schapen en geiten de enige optie om de prevalentie van *C. pseudotuberculosis* in een fokbedrijf in te dijken (Watson en Preece, 2001).

Studies met schapen die achtereenvolgens geïnfecteerd werden met twee verschillende *C. pseudotuberculosis* stammen toonden aan dat de eerste infectie een partiële bescherming gaf tegen de tweede (Pepin *et al.*, 1993). Alhoewel dit veelbelovend was voor de ontwikkeling van een vaccin, stelden de auteurs eveneens vast dat de schapen zich niet van de eerste kiemen konden ontdoen (Pepin *et al.*, 1993). Een *C. pseudotuberculosis* mutant die geen PLD-toxine tot expressie brengt, werd als vaccin uitgetest (Hodgson *et al.*, 1992). De klinische symptomen na challenge van de gevaccineerde schapen waren significant minder in vergelijking met die van de controledieren (Hodgson *et al.*, 1992).

Commerciële vaccins en stalvaccins bestaan uit afgedode *C. pseudotuberculosis* kiemen (volledige celcomponenten) of uit exotoxinebereidingen. Studies met deze vaccins tonen aan dat het aantal interne en externe abcessen bij schapen en geiten vermindert (LeaMaster *et al.*, 1987; Menzies *et al.*, 1991; Paton *et*

*al.*, 1995; Piontkowsky *et al.*, 1998). De vaccins wekken antistoffen op die vooral de spreiding van de infectie en weefselbeschadiging belemmeren, maar ze elimineren de kiem niet uit de gastheer (Williamson, 2001).

Experimentele vaccins werden ontwikkeld door het toxine te klonen en de enzymatische epitooop ervan te inactiveren door plaatsgerichte mutagenese (Tachedjian *et al.*, 1995; Hodgson *et al.*, 1999). Een mutant werd uitgetest bij schapen, maar de bescherming na experimentele infectie was significant minder dan na toediening van een geïnactiveerde *C. pseudotuberculosis* cultuur (Hodgson *et al.*, 1999).

### Controlepolitiek in Nederland

In Nederland loopt een programma van vrijwillige certificatie van melkgeitenbedrijven dat gebaseerd is op de registratie van de bedrijven, de individuele identificatie van de geiten, een serologisch onderzoek, goede managementpraktijken en hygiënische maatregelen (Anoniem, 2002).

Het serologisch onderzoek wordt enkel uitgevoerd bij dieren ouder dan 6 maanden. Bij positief resultaat (aantonen van anti-toxine antistoffen) kan een tweede bloedname uitgevoerd worden na 4 tot 6 weken. De bedrijfsvoerder kan kiezen uit twee mogelijkheden om zijn bedrijf vrij te laten verklaren van caseuse lymfadenitis. Een eerste mogelijkheid bestaat erin dat 3 onderzoeken met 6 maanden tussentijd negatief zijn, en dit voor alle dieren. Bijkomend moet worden aangetoond dat de geiten het laatste jaar niet in contact geweest zijn met geiten die niet vrij zouden zijn van caseuse lymfadenitis. Een alternatieve mogelijkheid is een enkel negatief serologisch onderzoek van alle geiten indien kan aangetoond worden dat het over een gesloten bedrijf gaat, of dat er enkel aanvoer was van geiten die vrij waren van caseuse lymfadenitis. Ook hier moet worden aangetoond dat de geiten het laatste jaar niet in contact geweest zijn met geiten die niet vrij zouden zijn van caseuse lymfadenitis.

De verantwoordelijke van een vrij bedrijf moet na één jaar opnieuw zijn geiten laten onderzoeken en dit onderzoek vervolgens elke twee jaar herhalen. Het aantal te onderzoeken geiten wordt bepaald volgens een steekproefmodel dat met 95 procent zekerheid vijf procent positieve geiten aantoot. In het jaar waarin geen bloedonderzoek plaatsvindt, voert de bedrijfsdierenarts een klinische controle uit op het vóórkomen van caseuse lymfadenitis.

In België bestond er medio 2003 geen georganiseerde bestrijding van caseuse lymfadenitis, noch bij schapen, noch bij geiten.

### Alternatieve behandeling

In het geval het aangetaste dier een grote economische of emotionele waarde heeft, kunnen abcesdrainage en het spoelen met antiseptica of chirurgische verwijdering van abscessen overwogen worden. Nochtans worden deze behandelingen afgeraden, aangezien deze ingrepen aanleiding kunnen geven tot de verspreiding van *C. pseudotuberculosis* kiemen in de omgeving.

### BESLUIT

#### Bedenkingen bij de uitbouw van een mogelijk bestrijdingsprogramma voor caseuse lymfadenitis bij schapen en geiten

In België zijn weinig of geen gegevens beschikbaar over het voorkomen van caseuse lymfadenitis bij schapen en geiten en over mogelijke zoönotische infecties bij de mens. Nochtans wordt de kiem sporadisch bij geiten en schapen aangetoond en is directe (contact) of indirecte (bijvoorbeeld opname van niet-gepasteuriseerde melk en melkproducten, kwetsuren door gecontamineerd materiaal) overdracht van de kiem naar de mens niet uitgesloten. Bovendien groeit de populatie van geiten voortdurend aan, voornamelijk in de sector van de melkproductie.

*C. pseudotuberculosis* infecties bij schapen en geiten betekenen niet zozeer een probleem van de diergezondheid of volksgezondheid. Het belang van caseuse lymfadenitis situeert zich vooral op het gebied van de economische verliezen. Een eventueel programma wordt bijgevolg het best uitgewerkt in nauwe samenwerking met de geiten- of schapensector zelf, die vragende partij is voor de bestrijding (certificering van *C. pseudotuberculosis* vrije bedrijven).

Om de invloed van eventuele sanitaire maatregelen te kunnen evalueren, is een eerste schatting van de prevalentie van *C. pseudotuberculosis* infecties bij de doeldieren essentieel. In functie van het beoogde doel moeten alle kleine herkauwers of enkel melkgeiten op grote bedrijven of schapen en geiten op kinderboerderijen of eventueel andere in het pilootproject betrokken worden.

Op basis van de bekomen schattingen moet beslist worden op welke manier een eventueel bestrijdings-

plan moet opgesteld worden. Er moet echter met de kwaliteiten van de beschikbare test (ELISA voor het opsporen van antilichamen tegen het *C. pseudotuberculosis* toxine) rekening gehouden worden. Bijvoorbeeld: indien de prevalentie van caseuse lymfadenitis bij geiten geschat wordt op 5% kunnen op basis van de gemelde gevoeligheid en specificiteit van de test (Dercksen *et al.*, 2000) de testkarakteristieken berekend worden met een betrouwbaarheidsinterval van 95%. De verwachte waarde van een positief resultaat is 0,739 (betrouwbaarheidsinterval van 95%, 0,423 - 0,963) en de verwachte waarde van een negatief resultaat is 0,997 (betrouwbaarheidsinterval van 95%, 0,992 - 0,999). Dit betekent dat de waarde van een negatief resultaat met deze test uitstekend is om een certificering van *C. pseudotuberculosis* vrije bedrijven toe te laten. Anderzijds is de waarde van een positief resultaat onder deze omstandigheden eerder twijfelachtig (betrouwbaarheid slechts hoger dan 42%). Een belangrijk element is dat op dit ogenblik in België geen ELISA beschikbaar is (de analyses worden wel in de Gezondheidsdienst van Deventer, Nederland uitgevoerd).

De overheid kan de bestrijding verder steunen door het bacteriologisch onderzoek van verdachte dieren financieel te verlichten, hetgeen reeds in het Verenigd Koninkrijk gebeurd is.

Het literatuuroverzicht toont aan dat behandeling van geïnfecteerde dieren weinig zinvol is. Een vaccin dat in België niet commercieel beschikbaar is, kan enkel de uitscheiding van *C. pseudotuberculosis* verminderen, maar kan de kiem niet elimineren uit het dier. Een autovaccin op basis van geïnactiveerde kiemen is wettelijk mogelijk, maar de specifieke voorwaarden voor de bereiding van autovaccins (de vaccins moeten vervaardigd worden met behulp van pathogene organismen afkomstig van een dier van een bepaald bedrijf en mogen enkel worden gebruikt om dieren van datzelfde bedrijf te behandelen) en de hoge eisen van werkzaamheid en veiligheid van alle vaccins maken dat dit geen praktische oplossing betekent voor de sector.

De beste manier om tot een bedrijf te komen dat vrij is van caseuse lymfadenitis is door preventieve maatregelen. Vooral het vermijden van insleep van geïnfecteerde dieren (klinisch onderzoek bij aankoop, het scheiden van verdachte dieren van de rest van de kudde, het afslachten van geïnfecteerde dieren) en hygiëne (voorkomen van kwetsuren, prikkeldraad, tondeuses, scherpe randen van drink- of voederbakken) zijn aangewezen.

## LITERATUUR

- met de voor het 'otuber-bijvoor-adenitis s van de de test en bere- val van resultaat 0,423 - tief re- n 95%, een ne- een cer- drijven positief twijfel- (%). Een België den wel derland
- en door e dieren verenigd
- ndeling vaccin is, kan sis ver- uit het de kie- e voor- de vac- lp van er van ebruikt n) en de van alle g bete-
- dat vrij e maat- n gein- op, het de kud- n hygi- d, ton- akken)
- Anonymus (1991). Richtlijn 91/68/EEG van de Raad van 28 januari 1991 inzake veterinaire rechtelijke voorschriften voor het intracommunautaire handelsverkeer in schapen en geiten. Publicatieblad L046, 0019.
- Anonymus (2002). Besluit deelname en reglement bestrijding Caseous Lymphadenitis (CL) 2002. Praktijkmap Herkauwers. Stichting Gezondheidsdienst voor Dieren, Nederland.
- Arsenault J., Girard C., Dubreuil P., Daignault D., Galarneau JR., Boisclair J., Simard C., Belanger D. (2003). Prevalence of and carcass condemnation from maedi-visna, paratuberculosis and caseous lymphadenitis in culled sheep from Quebec, Canada. *Preventive Veterinary Medicine* 59, 67-81.
- Augustine JL., Renshaw HW. (1986). Survival of *Corynebacterium pseudotuberculosis* in axenic purulent exudate on common barnyard fomites. *American Journal of Veterinary Research* 47, 713.
- Baird G. (2003). Current perspectives on caseous lymphadenitis. *In Practice* 25, 62-68.
- Batey RG. (1986a). Frequency and consequence of caseous lymphadenitis in sheep and lambs slaughtered at a Western Australian abattoir. *American Journal of Veterinary Research* 47, 482-485.
- Batey RG. (1986b). Pathogenesis of caseous lymphadenitis in sheep and goats. *Australian Veterinary Journal* 63, 269-272.
- Billington SJ, Esmay PA, Songer J, Jost BH. (2002). Identification and role in virulence of putative iron acquisition genes from *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *FEMS Microbiology Letters* 208, 41-45.
- Brogden KA., Glenn JS., East N., Audibert FA. (1987). *Corynebacterium pseudotuberculosis* bacterin with muramyl dipeptide induces antibody titers, increases the time of onset, and decreases naturally occurring external abscesses in sheep and goats. *Small Ruminant Research* 19, 161-168.
- Brown CC., Olander HJ. (1987). Caseous lymphadenitis of goats and sheep, a review. *The Veterinary Bulletin* 57, 1-12.
- Dercksen DP., Brinkhof JMA., Dekker-Nooren T., van maanen K., Bode CF., Baird G., Kamp EM. (2000). A comparison of four serological tests for the diagnosis of caseous lymphadenitis in sheep and goats. *Veterinary Microbiology* 75, 167-175.
- Dercksen DP., ter Laak EA., Schreuder BEC. (1996). Eradication programme for caseous lymphadenitis in goats in the Netherlands. 1996. *Veterinary Record* 138, 237.
- Goldberger AC., Lipsky BA., Plorde JJ. (1981). Suppurative granulomatous lymphadenitis caused by *Corynebacterium ovis* (pseudotuberculosis). *American Journal of Clinical Pathology* 76, 486-490.
- Hodgson ALM., Carter K., Tachedjian M., Krywult J., Corner LA., McColl M., Cameron A. (1999). Efficacy of an ovine caseous lymphadenitis vaccine formulated using a genetically inactive form of the *Corynebacterium pseudotuberculosis* phospholipase D. *Vaccine* 17, 802-808.
- Hodgson ALM., Krywult J., Corner LA., Roth JS., Radford AJ. (1992). Rational attenuation of *Corynebacterium pseudotuberculosis*, potential cheesy gland vaccine and live delivery vehicle. *Infection and Immunity* 60, 2900-2905.
- Hodgson ALM., Tachedjian M., Corner LA., Radford AJ. (1994). Protection of sheep against caseous lymphadenitis by use of a single oral dose of live recombinant *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Infection and Immunity* 62, 5275-5280.
- Hommez J., Devriese L.A., Vanechoutte M., Riegel Ph., Butaye P., Haesebrouck F. (1999). Identification of nonlipophilic *Corynebacteria* isolated from dairy cows with mastitis. *Journal of Clinical Microbiology* 37, 954-957.
- Judson R., Songer J.G. (1991). *Corynebacterium pseudotuberculosis*, *in vitro* susceptibility to 39 antimicrobial agents. *Veterinary Microbiology*, 27 145-150.
- Laven RA., Fishwick JC., Pritchard GC., Jackson PGG. (1997). Generalized caseous lymphadenitis. *Veterinary Record* 141, 479.
- LeaMaster BR., Shen DT., Gorham JR., Leathers CW., Wells HD. (1987). Efficacy of *Corynebacterium pseudotuberculosis* bacterin for the immunologic protection of sheep against development of caseous lymphadenitis. *American Journal of Veterinary Research* 48, 869-872.
- Lloyd S., Lindsay HJ., Slater JD., Jackson PGG. 1990. Caseous lymphadenitis in goats in England. *Veterinary Record* 127, 478.
- Malone FE., Fee SA., Kamp EM., King DC., Baird GJ., Murdock FEA. (2002). Post-mortem and serological examinations of sheep in three flocks affected with caseous lymphadenitis. Proceeding van de Meeting of the Sheep Veterinary Society, Malvern, UK. p. 55.
- Mechie SC. (1998). Screening for caseous lymphadenitis. *Veterinary Record* 142, 47.
- Menzies PI., Muckle A., Brogden KA., Robinson L. (1991). A field trial to evaluate a whole cell vaccine for the prevention of caseous lymphadenitis in sheep and goat flocks. *Canadian Journal of Veterinary Research* 55, 362-366.
- Paton MW., Sutherland SS., Rose IR., Hart RA., Mercy AR., Ellis TM. (1995). The spread of *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection to unvaccinated and vaccinated sheep. *Australian Veterinary Journal* 72, 266-269.
- Peel MM., Palmer GG., Stacpoole AM., Kerr TG. (1997). Human lymphadenitis due to *Corynebacterium pseudotuberculosis*, report of ten cases from Australia and review. *Clinical Infectious Diseases* 24, 185-191.
- Pepin M., Pardon P., Marly J., Lantier F., Arrigo JL. (1993). Acquired immunity after primary caseous lymphadenitis in sheep. *American Journal of Veterinary Research* 54, 873-877.
- Piontkowski MD., Shivvers DW. (1998). Evaluation of a commercially available vaccine against *Corynebacterium pseudotuberculosis* for use in sheep. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 212, 1765-1768.
- Prescott JF., Menzies PI., Hwang YT. (2002). An interferon-gamma assay for diagnosis of *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in adult sheep from a research flock. *Veterinary Microbiology* 88, 287-297.
- Radostits O.M., Gay C.C., Blood D.C., Hinchcliff K.W., (1999). Caseous lymphadenitis of sheep and goats. In: OM Radostits *et al.* (eds.) *Veterinary medicine: a*



- textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses. 9th ed. London W.B. Saunders.
- Rizvi S., Green LE., Glover MJ. (1997). Caseous lymphadenitis: an increasing cause for concern. *Veterinary Record* 140, 586.
- Schreuder BEC., ter Laak EA., Dercksen DP. (1994). Eradication of caseous lymphadenitis in sheep with the help of a newly developed ELISA technique. *Veterinary Record* 135, 174-176.
- Schreuder BEC., ter Laak EA., Griesen HW. (1986). An outbreak of caseous lymphadenitis in dairy goats, first report of the disease in the Netherlands. *Veterinary Quarterly* 8, 61-67.
- Shpigel NY., Elad D., Yeruham I., Winkler M., Saran A. (1993). An outbreak of *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in an Israeli dairy herd. *Veterinary Record* 133, 89-94.
- Skalka B., Literak I., Michalik I., Skrivaneck M. (1998). *Corynebacterium pseudotuberculosis* infections in goats in the Czech Republic. *Zentralblatt für Veterinärmedizin B*. 45, 31-35.
- Songer JG., Prescott JF. (1993). *Corynebacterium*. In: Gylen CL., Thoen CO. (Editors). *Pathogenesis of bacterial infections in animals*. 2<sup>nd</sup> edition. Iowa State University Press/Ames. p. 57.
- Stanford K., Brogden KA., McClelland LA., Kozub GC., Audibert F. (1998). The incidence of caseous lymphadenitis in Alberta sheep and assessment of impact by vaccination with commercial and experimental vaccines. *Canadian Journal of Veterinary Research* 62, 38-43.
- Sting R., Steng G., Spengler D. (1998). Serological studies on *Corynebacterium pseudotuberculosis* infections in goats using enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of Veterinary Medicine B* 45, 209-216.
- Sutherland SS., Ellis TM., Mercy AR., Paton M., Middleton H. (1987). Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in sheep. *Australian Veterinary Journal* 64, 263-266.
- Tachedjian M., Krywult J., Moore RJ, Hodgson ALM. (1995). Caseous lymphadenitis vaccine development, site-specific inactivation of *Corynebacterium pseudotuberculosis* phospholipase D gene. *Vaccine* 18, 1785-1792.
- ter Laak EA., Bosch J., Bijl GC., Schreuder BEC. (1992). Double-antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblot analysis used for control of caseous lymphadenitis in goats and sheep. *American Journal of Veterinary Research* 53, 1125-1132.
- Watson PJ., Preece BE. (2001). Report on 31 caseous lymphadenitis infected sheep farms in England and Wales. *Veterinary Record* 148, 663-665.
- Williamson LH. (2001). Caseous lymphadenitis in small ruminants. *Veterinary clinics of North America: food animal practice* 17, 359.
- Yozwiak ML, Songer JS. (1993). Effect of *Corynebacterium pseudotuberculosis* phospholipase D on viability and chemotactic responses of ovine neutrophils. *American Journal of Veterinary Research* 54, 392-397.

## Boekennieuws

### De papegaai van de paus. Mens en dier in de middeleeuwen. R. van Uytven,

Dauidsfonds - Leuven, Waanders - Zwolle, 2003, 300 p., € 29,50.

Dit boek van Raymond van Uytven, specialist bij uitstek van het dagelijkse leven in onze streken tijdens de middeleeuwen, is mooi geïllustreerd met details uit miniaturen, maar het is beslist geen kijkboek. Het bevat een onvoorstelbare hoeveelheid feiten en feitjes uit de omgang van mensen met dieren in de periode die ongeveer van het jaar 500 tot 1500 strekt. Zo veel is er in vevat, dat de lezer wel af en toe naar adem moet snakken tijdens de lectuur. Men kan alleen betreuren dat sommige aspecten niet wat meer geduid of verklaard konden worden. Een enkele uitschiiver, zoals 'In de veertiende eeuw lag de normale melkgift van een koe rond de zeshonderd liter, niet eens de helft

van wat een koe vandaag produceert', kan de schrijver-historicus gerust vergeven worden. Een groot aantal gegevens en voorbeelden is afkomstig uit Brabant en Vlaanderen, maar de buurgewesten en buurlanden komen eveneens ruim aan bod. In ons taalgebied is er enkel 'Dieren en Nederlanders. Zeven eeuwen lief en leed' van K. Davids (1989) vergelijkbaar. Enkele uittreksels uit dit werk zijn te vinden elders in dit tijdschriftnummer onder de hoofding 'Uit het Verleden'.

Luc Devriese