

Caseous lymfadenitis (CL) bij Het Drents Heideschaap en Schoonebeeker

De zoönotische risico's van *Corynebacterium pseudotuberculosis*

Inleiding

In het voorjaar van 2021 is in een koppel Schoonebeekers en Drents Heideschappen caseous lymfadenitis (CL) bevestigd door middel van pathologisch onderzoek in combinatie met bacteriologisch onderzoek en daarbij is *Corynebacterium pseudotuberculosis* geïsoleerd en getypeerd.

Caseous lymfadenitis (CL) is een met name bij kleine herkauwers voorkomende aandoening van lymfklieren of inwendige organen, veroorzaakt door *Corynebacterium pseudotuberculosis*. Deze bacterie dringt het dier binnen via kleine wondjes, maar transmissie is ook beschreven via de intacte huid. Er ontstaat een plaatselijke ontstekingsreactie waarna de bacteriën via aanvoerende lymfbanen de regionale lymfklieren bereiken. Door het continue proces van aanmaken en afsterven van weefsel vertoont de massa afgestorven weefsel bij schapen vaak een gelaagde opbouw. Wanneer bacteriën in de bloedbaan terechtkomen, kunnen in principe in ieder inwendig orgaan vergelijkbare haarden ontstaan. Bij doorbraak van een abces komt *C. pseudotuberculosis* in de omgeving terecht en daar kan deze bacterie weken tot maanden overleven. De incubatietijd is onder experimentele omstandigheden in de regel twee tot zes maanden maar kan ook (veel) langer zijn. Indien uitwendige lymfklieren zijn aangetast, kan de waarschijnlijkheidsdiagnose op basis van de klinische verschijnselen worden gesteld. Met bloedonderzoek is een voorlopige bevestiging mogelijk; vanwege de karakteristieken van deze test adviseren wij om deze diagnose vervolgens te bevestigen door het aantonen van de bacterie door bacteriologisch onderzoek. CL komt tot nu toe sporadisch voor in Nederland. Het is een zoönose die vooral is beschreven bij mensen die nauw contact hebben met geïnfecteerde schapen. CL is in Nederland geen aangifte- of meldingsplichtige aandoening.

Vraagstelling met betrekking tot (volks)gezondheid binnen het project:

“Meerdere bedrijven met Drents Heideschappen en Schoonebeekers hebben een publieksfunctie. Aangezien CL een zoönose is, is het van belang de humane sector bij dit project te betrekken. Het doel is dat de veterinaire en humane sector gezamenlijk een communicatieadvies opstellen voor bedrijven met een publieksfunctie en hun bezoekers. Het in perspectief zetten van de risico's voor publiek van de ziekte CL is hierbij van groot belang. Zodoende vindt afstemming plaats met GGD”

Mevrouw A. van Lier, arts infectieziekten bij de GGD regio Utrecht, heeft op basis van haar expert opinion bijgedragen aan het opstellen van het onderdeel “Zoönotische risico's van *Corynebacterium pseudotuberculosis*”.

Materiaal en Methoden

De aandoening caseous lymfadenitis (CL) is een zoönose. Er heeft een analyse van beschikbare wetenschappelijke literatuur plaatsgevonden naar het aantal beschrijvingen van infecties met *C. pseudotuberculosis* bij de mens. Tevens is gekeken bij welke bevolkings-/beroepsgroepen de infectie is beschreven. De gebruikte zoektermen waren *Corynebacterium pseudotuberculosis*/caseous lymphadenitis/CL/CLA/human/human cases/zoonotic disease/zoonosis. Hiervoor zijn de zoekmachines Pubmed en Google scholar gebruikt. De abstracts van de doorgenomen publicaties zijn te vinden in bijlage 2A

Resultaten

In totaal zijn vijf publicaties, waarin enkele tientallen humane CL casuïstieken wereldwijd zijn beschreven, gebruikt voor deze rapportage. In de meeste gevallen betrof het infecties bij mensen met intensief contact met schapen en/of geiten, zoals dierhouders, dierenartsen, schaapsscheerders en slachthuispersoneel. Er is één beschrijving gevonden waarin gesproken wordt over een infectie na het drinken van rauwe melk.

Het eerste humane geval van caseous lymfadenitis (CL) is in 1966 beschreven. Het betrof een 37-jarige man uit Panama die werkzaam was als grastrimmer. Sindsdien (1966-2008) zijn er nog 32 gevallen van humane CL beschreven. De meeste gevallen, 19 cases, waren afkomstig uit Australië (Bastos et al., 2012).

De meeste patiënten vertoonden een vergrote axillaire lymfklier (oksellymfklier). Daarnaast worden andere lymfklieren

genoemd: inguinaal, cervicaal, supraclaviculair en epitrochleair. In de meeste beschrijvingen betrof het mannen tussen de 21 en 40 jaar en werkzaam met landbouwhuisdieren (met name schapen). Bepaalde beroepen zijn beschreven als risicovol, waaronder schaaresscheerders en slachthuispersoneel. Uit serologisch onderzoek, drie maanden na scheren van schapen waarbij de scheerders wonden aan de handen opliepen, werd een verhoogde titer beschreven. Huidlaesies zijn voor de mens de voornaamste porte d'entree om CL op te lopen. Doorgaans bevinden deze porte d'entrees aan handen en armen van het lichaam. Dit is dan ook gecorreleerd aan de veelvuldige betrokkenheid van de axillaire en de epitrochleaire lymfklieren, die veelal geabcedeed zijn. Dit zijn lymfklieren die de regio van handen en armen draineren (Peel et al., 1997). Andere lymfklieren worden in mindere mate als afwijkend beschreven in geval van kliniek bij mensen. Er is één beschrijving van een patiënt met een abcederende cervicale lymfklier. De persoon in kwestie had geen contacten met dieren maar consumeerde rauwe runder- en geitenmelk. Er zijn niet eerder meldingen gemaakt van mensen met abcederende viscerale lymfklieren (inwendige lymfklieren) (Peel et al., 1997).

Daarnaast zijn er enkele incidentele beschrijvingen van infecties met *C. pseudotuberculosis* waarbij een pneumonie, oogontsteking en endocarditis zijn gevonden (Bastos et al., 2012). De patiënt met endocarditis betrof een drugsgebruiker die intraveneuze toedieningen uitvoerde maar waarbij geen contact met dieren achterhaald kon worden. De oorsprong van de infectie is onduidelijk gebleven (Wagner et al., 2010). In de beschrijving van de patiënt met de oogontsteking werd de hond als mogelijke oorzaak voor de infectie genoemd. Bevestiging van deze hypothese is niet aangegeven in het onderzoek (Liu et al., 2005). De pneumonie werd geconstateerd bij een student diergeneeskunde. De student was werkzaam in een laboratorium en werkte met isolaten van *C. pseudotuberculosis*, waar de besmetting waarschijnlijk was opgelopen (Heggelund et al., 2015). Veelal komen patiënten maanden na ontstaan van vergrootte lymfklieren bij de huisarts. Dit duidt op chronische infecties met CL waarvan vooral de klacht van pijnlijkheid rondom de gezwollen lymfklier de reden van het bezoek is (Peel et al., 1997).

In de meeste humane gevallen is terugkeren van abcederende lymfklieren van toepassing ondanks therapie. De behandeling van humane patiënten bestaat uit een langdurige toepassing van antibiotica, veelal langer dan twee weken en de gebruikte antibiotica dienen in voldoende hoge spiegels intracellulair effectief te zijn. Dit in verband met facultatieve intracellulaire karakter van de bacterie, die in macrofagen aanwezig kan blijven. Antibiotica die humaan worden toegepast zijn bijvoorbeeld tetracyclinen en macroliden. Tevens kunnen abcederende lymfklieren chirurgisch worden verwijderd. De combinatie van chirurgisch verwijderen van lymfklieren en het toepassen van een antibioticatherapie is het meest succesvol gebleken (Bastos et al., 2012).

Op basis van deze beschrijvingen in de wetenschappelijke literatuur zijn adviezen opgesteld voor personen die in contact komen met dieren of dierlijke producten en het publiek.

Discussie

Op basis van wetenschappelijke beschrijvingen is geconcludeerd dat het aantal beschrijvingen van CL bij de mens beperkt is. In de gevallen waarin CL is beschreven bij mensen betrof het in de meeste gevallen infecties bij mensen die beroepsmatig in contact kwamen met kleine herkauwers. In een aantal beschrijvingen werd geen aannemelijke bron vastgesteld. Over de gevoeligheid van zogenoemde YOPI's (young, old, pregnant en immuno compromised) voor infectie met *C. pseudotuberculosis* zijn geen beschrijvingen gevonden. Echter, wanneer iemand een infectie oploopt en deze latent aanwezig blijft is het de vraag in hoeverre dit een risico betekent wanneer zich op een later moment problemen met het immuunsysteem ontwikkelen. Voor andere aandoeningen, zoals bijvoorbeeld voor *Toxoplasma gondii*, is beschreven dat een infectie met deze parasiet geactiveerd kan worden op het moment dat de weerstand van de patiënt verminderd is.

Ondanks dat *C. pseudotuberculosis* bekend staat als een resistente kiem die lang in de omgeving kan overleven hebben wij geen beschrijvingen gevonden waaruit blijkt dat de "het publiek" via indirecte diercontacten een besmetting met *C. pseudotuberculosis* heeft opgelopen. Vanwege het voorkomen van CL in de meeste landen waar kleine herkauwers worden gehouden en het beperkte aantal beschrijvingen van CL bij mensen is het de vraag in hoeverre er een groot risico op besmetting vanuit de omgeving bestaat.

De geraadpleegde expert heeft aangegeven dat het publiek op schapenbedrijven zich bewust zou moeten zijn van het risico op ziekte na contact met dieren. Ook heeft zij aangegeven dat het van belang is dat mensen contact met dieren vermelden bij hun huisarts wanneer zij ziek worden en huisartsen dienen op hun beurt de patiënt te vragen naar contact met dieren. Op het moment dat mensen met vergrote/geabcedeerde lymfklieren hun huisarts consulteren is het van belang dat de humane gezondheidszorg zich bewust is van de mogelijkheid van het voorkomen van CL. Communicatie over de risico's van contact met dieren met verschillende betrokkenen is hierbij essentieel in het kader van bewustwording.

Op basis van de bevindingen hebben we adviezen voor verschillende groepen personen opgesteld die mogelijk een risico lopen op het opdoen van een infectie wanneer CL voorkomt in een koppel (begrazings)schappen (zie bijlage 2B).

Conclusie en aanbevelingen

Caseous lymfadenitis is een zoönose die met name beschreven is bij mensen die beroepsmatig contact hebben met kleine herkauwers. In meerdere landen komt CL (met regelmaat) voor bij kleine herkauwers. Desondanks is het aantal humane beschrijvingen van infecties met *Corynebacterium pseudotuberculosis* beperkt. Op basis van deze bevindingen is een advies voor communicatie opgesteld voor bedrijven waar CL speelt, waarbij de risico's en de ernst van de aandoening zijn meegewogen.

Mensen dienen zich bewust te zijn van de risico's op zoönosen na contact met dieren. Patiënten dienen in geval van ziekte bij een bezoek aan de huisarts contact met dieren te vermelden. (Huis)artsen dienen zich in algemene zin bewust te zijn dat mensen door diercontact een zoönose kunnen oplopen en vragen in geval van infectieziekte bij een patiënt naar contact met dieren. Specifiek voor CL geldt dat wanneer artsen worden geconsulteerd in verband met vergrote en/of geabcedeerde lymfklieren er aandacht moet zijn voor de mogelijkheid van CL in de differentiaal diagnose.

Er is één beschrijving van een humane patiënt met CL die wordt gewijd aan het nuttigen van rauwe melk. Het consumeren van rauwe melk betekent een risico voor meerdere infectieziekten en wordt om deze reden afgeraden. Dit geldt in het bijzonder voor YOPI's.

Het voorkomen van CL bij dieren in Nederland is op dit moment onvoldoende inzichtelijk. Het veterinair meldingsplichtig maken van deze zoönose zou het zicht op het voorkomen in Nederland verbeteren. Zodoende kunnen op bedrijven waar CL wordt vastgesteld gericht maatregelen worden genomen om ziekte door CL bij mensen te voorkomen.

Wanneer CL op een (schapen)bedrijf wordt aangetoond, dienen beroepsmatige bezoekers hiervan op de hoogte te worden gesteld zodat algemene hygiënemaatregelen strikt kunnen worden toegepast om verspreiding van de ziekte via indirecte diercontacten te vermijden en om het risico op het oplopen van een zoönose te verkleinen. Op bedrijven waar CL speelt dient direct en indirect contact van publiek met dieren te worden voorkomen. Tot slot dient contact met wol van dieren uit besmette koppels voorkomen te worden en dienen mensen die beroepsmatig contact hebben voorzorgsmaatregelen te nemen om besmetting via wol te voorkomen.

De geraadpleegde expert raadt aan om deze rapportage aan te bieden aan het Landelijk Centrum Infectieziekten (LCI) van het RIVM in het kader van richtlijnontwikkeling. Daarnaast adviseert de expert om dit document te delen met het Signaleringsoverleg Zoönosen (SOZ).

Literatuur

Bastos B.L., Dias Portela R.W., Dorella F.A., Ribeiro D., Seyffert N., et al., *Corynebacterium pseudotuberculosis: Immunological Responses in Animal Models and Zoonotic Potential*. J Clin Cell Immunol, 2012. S4:005. doi:10.4172/2155-9899.S4-005

Heggelund L., Gaustad P., Håvelsrud O. E., Blom J., Borgen L., Sundset A., Sørum H., Frøland S. S., *Corynebacterium pseudotuberculosis Pneumonia in a Veterinary Student Infected During Laboratory Work*, Open Forum Infectious Diseases, Volume 2, Issue 2, Spring 2015, ofv053, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv053>

Liu D.T., Chan W.M., Fan D.S., Lam D.S., *An infected hydrogel buckle with Corynebacterium pseudotuberculosis*. Br J Ophthalmol. 2005 Feb;89(2):245-6. doi: 10.1136/bjo.2004.051698.

Peel M. M., Palmer G. G., Stacpoole A. M., Kerr T. G., *Human Lymphadenitis Due to Corynebacterium pseudotuberculosis: Report of Ten Cases from Australia and Review*, Clinical Infectious Diseases, Volume 24, Issue 2, February 1997, Pages 185–191, <https://doi.org/10.1093/clinids/24.2.185>

Sá M.C.A., Veschi J.L.A., Santos G.B., Amanso E.S., Oliveira S.A.S., Mota R.A., Veneroni-Gouveia G., Costa M.M., *Activity of disinfectants and biofilm production of Corynebacterium pseudotuberculosis*. Pesq. Vet. Bras. 2013, 33(11):1319-1324

Smith M.C. and Sherman D.M. (2009). Goat Medicine 2nd edition. Wiley-Blackwell. Chapter 3.

Wagner K.S., White J.M., Crowcroft N.S., De Martin S., Mann G., Efstratiou A., *Diphtheria in the United Kingdom, 1986-2008: the increasing role of Corynebacterium ulcerans*. *Epidemiol Infect.* 2010 Nov;138(11):1519-30. doi: 10.1017/S0950268810001895.

Websites:

https://www.platform-ksq.nl/images/stories/bestanden/formulier_VKI_schaap_en_geit_versie_181209.pdf (VKI formulier schaaap versie 181209)

<https://www.nvwa.nl/onderwerpen/dierziekten/lijt-aangifteplichtige-dierziekten> (bezocht op 24 januari 2022)

