

Histotoksiske klostridier – dødbringende opportunist

Sveinn Gudmundsson Spesialveterinær VI Sandnes Postboks 295, 4303 Sandnes

Klostridier som lager lokale vevslesjoner etterfulgt av toksemi kalles histotoksiske. I denne artikkelen gir vi en generell beskrivelse av lidelser forårsaket av disse bakteriene. *Clostridium sordellii* (*Cl.sordellii*) blir gitt ekstra oppmerksomhet da denne bakterien viser seg å være tapsbringende i vårt dyrehold, samtidig som den er lite omtalt i norsk veterinærlitteratur. Ved valg av kombinasjonsvaksine er det viktig å kjenne til områdets patogene klostridiearter.

Klostridier – oversikt

Klostridier er store Gram-positive, sporedannende stavbakterier. Mange av disse er saprofytter som lever i vann, jord og råtnende plante- eller dyremateriale. Andre, som f.eks. *Clostridium perfringens* (*Cl. perfringens*) er normalt til stede i mage-tarmkanalen hos dyr og mennesker. Det er i underkant av 20 klostridiearter som regnes som patogene. Av de patogene artene er de fleste strikt anaerobe. Andre tåler tilstedeværelsen av små mengder oksygen.

De patogene klostridierne er mest kjent for sine eksotoksiner og kan deles opp i tre grupper alt etter hvilke toksiner de danner og hvilke vev som blir angrepet. Neurotoksiske klostridier angriper neuromuskulære funksjoner. Histotoksiske klostridier danner lokale lesjoner i vevet rundt det infiserte stedet og kan deretter forårsake en toksemisk tilstand. Den tredje gruppen er enterotoksindannende klostridier (1).

Oversikt over histotoksiske klostridiearter (-typer), og de mest kjente sykdomsmanifestasjoner.

Navn (forkortet) og type	Kjente lidelser
<i>Cl. chauvoei</i>	Malignt ødem, gassgangren/raslesyke, blackleg
<i>Cl. hemolyticum</i>	Bacillær hemoglobinuri
<i>Cl.novyi</i> , type A	Sårinfeksjoner, «Big Head»
<i>Cl.novyi</i> , type B	Nekrotisk hepatitt/black disease (storfe og sau)
<i>Cl. perfringens</i> , type A	Gassgangren, nekrotisk enteritt, gangrenøs dermatitt. Enterotoksemi og/eller hemoragisk enteritt hos dyr. Intestinal clostridiose hos hest.
<i>Cl. septicum</i>	Abomasitt/bråsott, malignt ødem, metritt, myositt
<i>Cl. sordellii</i>	Abomasitt, malignt ødem, metritt, myositt.

Histotoksiske klostridier blir ofte kalt vevsinvasive, de er vanlige i miljøet og er gode sporedannere. Sporene kan overleve lenge f.eks. i jord. Friske dyr kan huse sporer både av den ene og den andre klostridiearten. Blandingsinfeksjoner med histotoksiske klostridier er ikke uvanlige.

Cl. perfringens type A blir ofte funnet sammen med type D ved enterotoksemi. Den førstnevnte typen blir ofte isolert fra friske dyr og derfor må en tolke funn av type A varsomt f.eks. ved symptomer på enterotoksemi og enteritt. Det hersker imidlertid liten tvil om at type A kan gi matforgiftning hos mennesker og pelsdyr. Dessuten er sykdom blitt fremkalt ved eksperimentell infeksjon hos kalver, og type A antitoksin har kunnet forebygge sykdom ved eksperimentell infeksjon (2).

Cl. sordellii) regnes som en histotoksisk bakterie, men blir ikke mye omtalt i norsk veterinærmedisinsk litteratur. Derimot har bakterien fått økt oppmerksomhet i Storbritannia, bl.a. fordi bakterien i senere tid ofte får skylden for dødsfall hos velfødde lam i 3 – 10 ukers alderen (3).

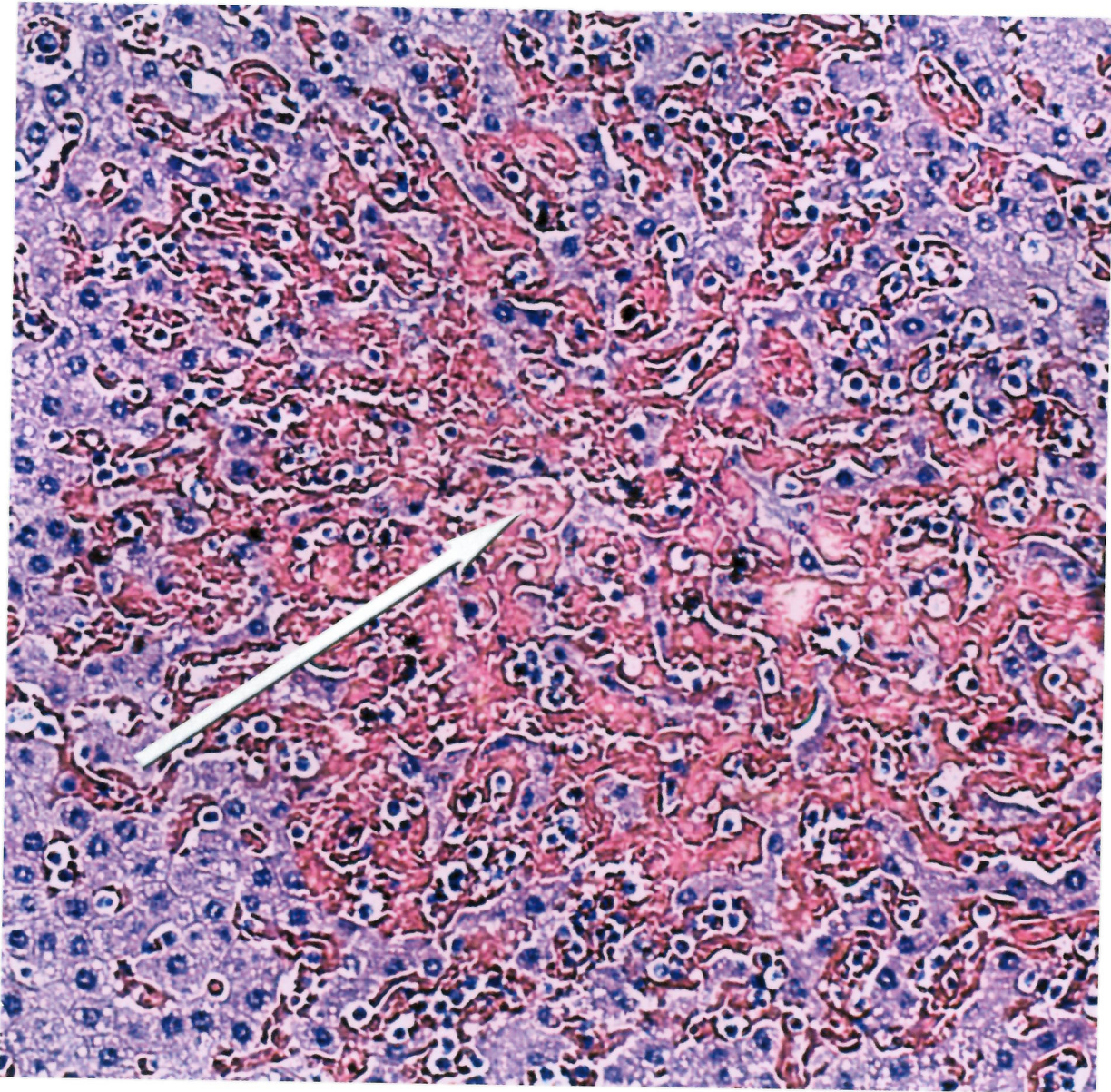
Det er påvist stor forskjell mellom isolater av *Cl. sordellii* når det gjelder virulensfaktorer. Derfor er lesjonene de forårsaker ikke alltid like. To toksiner blir utpekt å være blant de viktigste for patogenesen, og begge er av typen glukosylerende toksiner (4). Det ene er letal toksin (TcsL) og det andre er hemoragisk toksin (TcsH). Av andre virulensfaktorer som ofte blir funnet kan nevnes neuraminidase og fosfolipase.

Patogenese

Det foreligger mistanke om at sporer som har kommet ned i mage-tarmkanalen kan enkelte ganger havne i kroppens ulike vev via blodbanene (endogen infeksjon). Der har de anledning til å ligge i ubestemt tid til forholdene eventuelt ligger til rette for germinering og toksindannelse. Hva som gjør at prosessen settes i gang er ukjent (1), men redusert oksygennivå anses som den viktigste faktoren for germinering. Når eksotoksiner har forårsaket lokale nekroser i området, blir vekstforholdene ytterligere forbedret med økt toksindannelse som følge, og en ond sirkel oppstår.

Når klostridier kommer inn i kroppen gjennom sår kan vi snakke om en eksogen infeksjon og dette er den typiske innfallsporten for «malignt ødem». Ofte kan andre bakterier i såret, f.eks. fakultativt anaerobe bakterier, redusere oksygennivået i sårbummen og legge forholdene til rette for klostridier og andre anaerobe bakterier.

Når klostridienes toksindannelse, enten det dreier seg om endogen eller eksogen infeksjon, er blitt stor nok, fører det til toksemi og evt. dødsfall. Forekomst av leverikter i et område øker sannsynligheten for opptreden av nekrotisk hepatitt (*Cl. novyi* type B).



Blødninger lever: Fra en selvdød mink med «Big Head» symptomer. Det vokste renkultur av *Cl. sordellii* fra underhud i opphovnet område og indre organer. Veggen i sinusoidene var ødelagt og blodceller fløt fritt i Disses rom, inn til hepatocytene. Foto: Sveinn Gudmundsson

Kliniske symptomer

Infeksjon med histotoksiske klostridier kan mistenkes når dyr blir tydelig halte, blir akutt og alvorlig syke (sepsisbilde) eller plutselig kreperer. Andre viktige funn er hevelser i muskulatur/underhud, knitringer eller nekroser. Misfarginger av slimhinner og hud er vanlige. Betegnelsen «malignt ødem» brukes om cellulitter der gangren og gassdannelse er minimal. I enkelte tilfeller blir det dannet såpass mye gass at det blir vanskelig å skjelne klinisk mellom malignt ødem og gassgangren. Huden over en kroppsdel angrepet av malignt ødem kjennes ofte kald, og er misfarget. Som tidligere antydnet blir malignt ødem ofte assosiert med sår og rifter i hud/slimhinner.



Blackleg storfe: www.evolutionfarmvets.co.uk

Ved gassgangren er det knudrete hevelser i underhud og muskulatur. Man kjenner krepitasjon ved palpering av huden og underliggende vev. Gassgangren forårsaket av *Cl. chauvoei* finner en oftest i muskulatur, og blir hos storfe som regel assosiert med endogen infeksjon, sjelden med sår og rifter i hud .

Både ved malignt ødem og gassgangren kan forløpet utvikle seg mot toksemi og død.

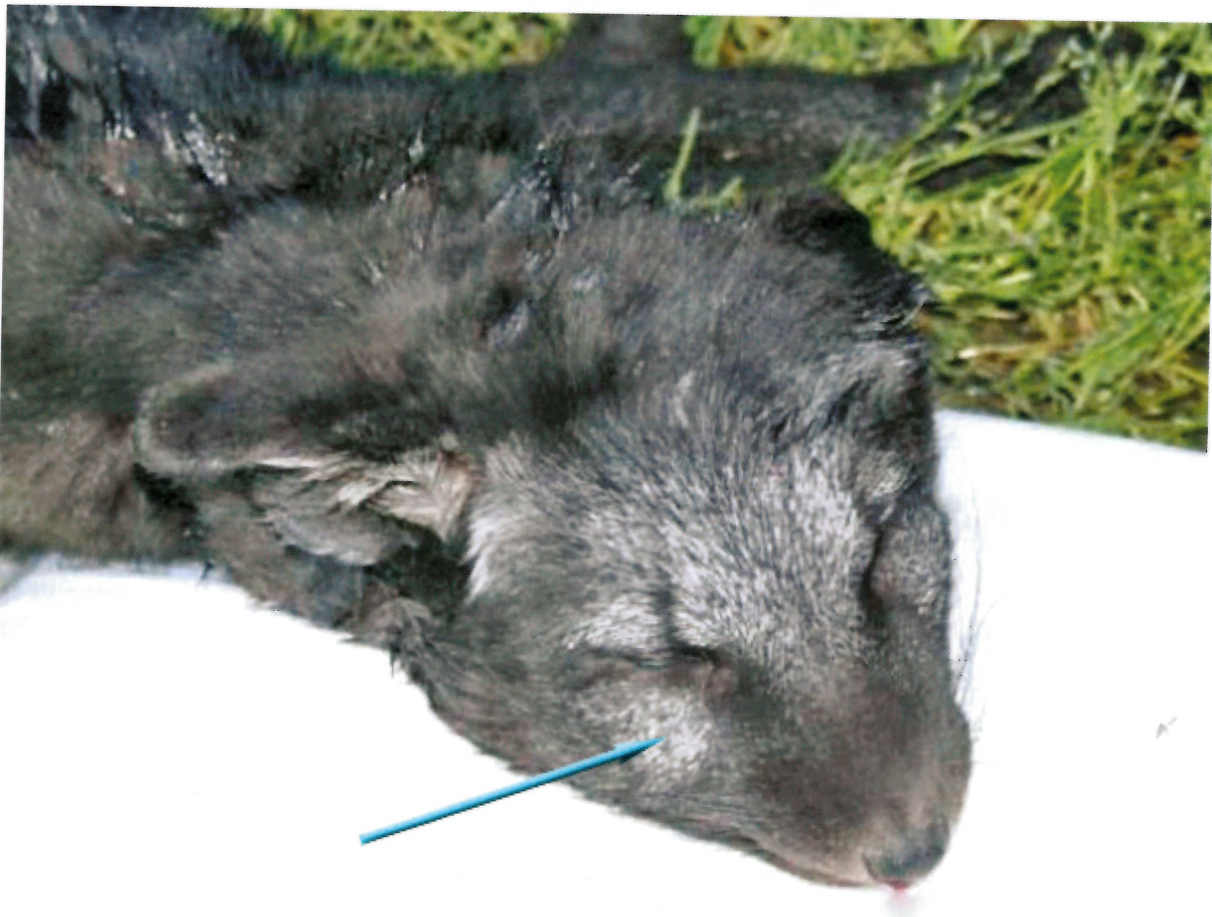
Hevelse i dogglappen hos storfe og/eller mørkerød urin, kan være indikasjon på bacillær hemoglobinuri forårsaket av *Cl. haemolyticum*. Denne lidelsen er nok sjelden i Norge.

Kliniske symptomer alene kan ikke skille infeksjoner med *Cl. sordellii* fra infeksjoner forårsaket av andre histotoksiske klostridier. Her i Norge er *Cl.sordellii* f.eks isolert ved sepsistilstander, «Big Head» tilfeller på mink, abomasitt hos sau og gassgangren hos sau og storfe.

Kort om patologisk anatomi

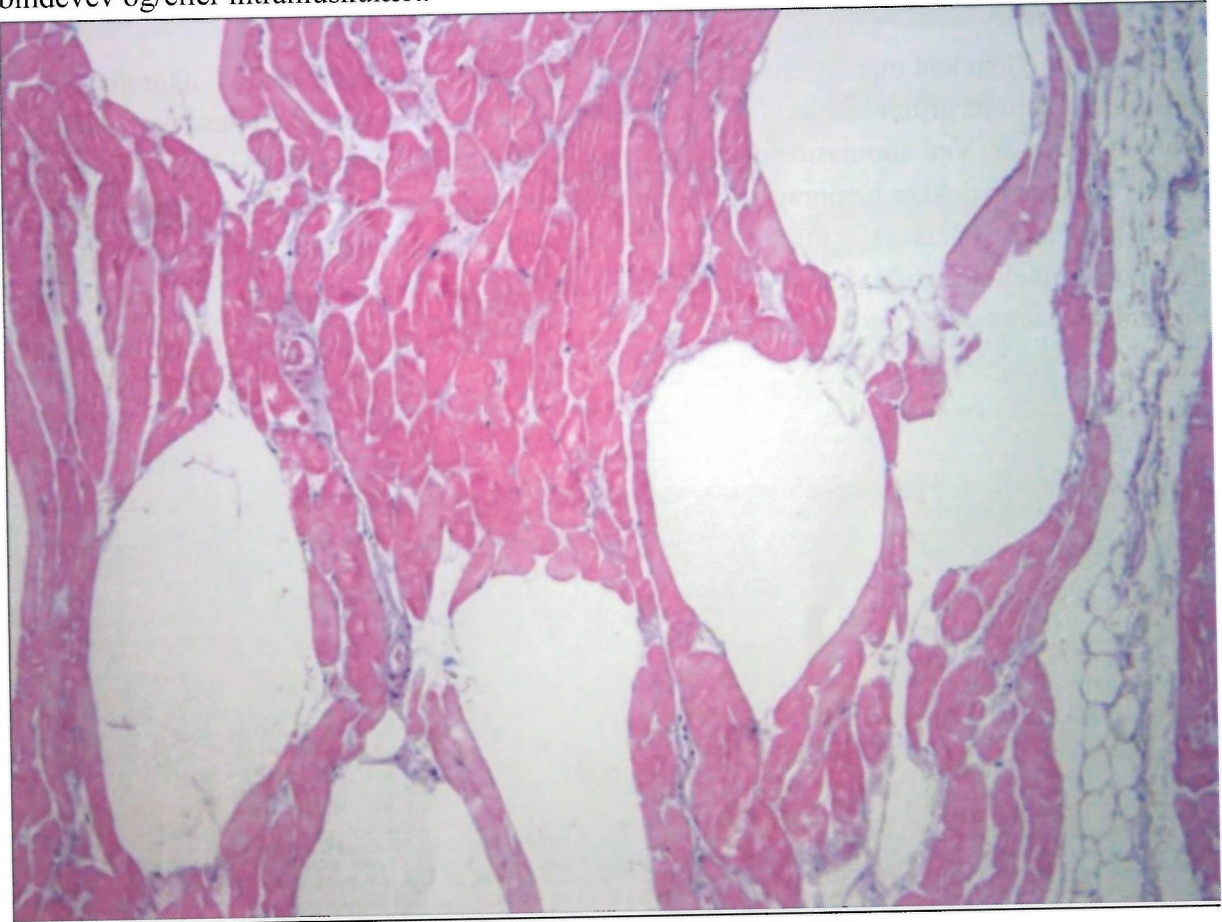
Vond, og gjerne stikkende lukt, er en vanlig observasjon ved obduksjon og organundersøkelse ved tilfeller forårsaket av histotoksiske klostridier.

Ved malignt ødem kan man se misfarget ødemvæske i underhuden og mellom angrepet muskulatur som på grunn av blødninger ofte er mørkfarget, men vevet kan også være lyst grunnet nekroser. Ved abomasitt ser en ikke sjelden blålig skjær på buken. Undersøkelse av løpens mukosa avdekker hemoragisk betennelse, stuvning, ødem og noen ganger nekroser. Ved Big Head hos pelsdyr er innfallsporten ofte munnslimhinne, f.eks. tannkjøttlommer. Pelsdyrfôr inneholder ofte skarpe beinfliser som har lett for å sette seg fast. Når toksindannelsen f.eks. i underhud er stor nok dør dyret av toksemi.



«Big head» hos en revealp. Opphovnet kinnregion, se pil. Foto: Gorm Sanson

Ved gassgangren ser en serohemoragiske infiltrasjoner i angrepet vev, ledsaget av emfysem i bindevev og/eller intramuskulært.



Gassgangren i muskulatur: Fra <https://commons.wikimedia.org/wiki>

Nekrotisk hepatitt (Black disease) er en manifestasjon hos sau som skyldes infeksjon med *Cl. novyi*, type B. Foruten levernekroser omgitt av en hyperemisk sone, og subendokardiale blødninger i venstre ventrikkel er det vanlig med stuvning i blodkar i underhuden ledsaget av blodfargede ødemer – derav navnet «Black disease»(2).

Ved intestinal clostridiose hos hest finner en helst ødem og hemoragier i colon og caecum, men også degenerative forandringer i lever og myokard.

Prøvetaking og laboratoriediagnostikk ved mistanke om clostridier

Ved forråtnelse prolifererer tarmklostridiene, som deretter invaderer annet kroppsvev, noe som kan vanskeliggjøre diagnostikken. *Cl. sordellii* er ikke noe unntak. Det blir anbefalt å vise forsiktighet med tolkning av funn av bakterien fra lever hos kadaver om har vært døde i 8 timer eller mer (3). Dyr som stryker med som følge av histotoksiske klostridier viser raskt tegn til kadaverose.

I mange tilfeller, spesielt når en observerer blod fra anus eller nesen, er miltbrann en viktig differensialdiagnose, og en må ta forholdsregler deretter. Hvis det er rimelig sikkert at dyret ikke har strøket med som følge av miltbrann er obduksjon å foretrekke, men ofte må en nøye seg med å skjære inn på angrepet muskel- /underhud. Biopsi eller svabring av angrepet vev (svaber med transportmedium) kan gi et plausibelt svar på dødsårsak. Objektglass som trykkes mot mistenkelig vev og deretter lufttørkes (impression smear), er også å anbefale. Ved malignt ødem og nekrotisk hepatitt har en ofte anledning til å suge litt ødemvæske resp. bukhulevæske opp i en sprøyte. En bør ta kontakt med laboratoriet på forhånd for å få råd om oppbevaring og forsendelse, inkl. eventuell formalinfiksering av vev.

Mange dyreklinikker har utstyr for å foreta anaerob oppbevaring/dyrking av vevsprøver. For anerober som svermer på blodskål er det viktig å svabre i ytterkant av svermen, hvis ikke hele skålen sendes inn. Alternative metoder til diagnostisering av klostridier inkluderer ELISA metoder rettet mot spesifikke klostridietoksiner f.eks. ved analyse av tarminnhold. Fluoriserende antistoffteknikker har vært mye brukt. Molekylærbiologiske metoder som PCR kan være til stor hjelp for å identifisere bakterienes DNA i vevsprøver. Har man først klart å dyrke fram klostridiene har VI nå anskaffet en maskin basert på massespektrometri, for rask og sikker diagnostikk av bakterier. Navngivingen av den nye metoden er ikke blant de enkleste. Matrix – assisted laser desorption/ionization; forkortet MALDI. I korthet går metoden på å legge materiale fra en bakteriekoloni pluss et organisk hjelpestoff (matrix) opp på en plate. Denne platen blir lagt inn i analysekammeret i maskinen der materialet blir bombardert med en ultrafiolett laserstråle. Når energien blir tilført molekylene som skal analyseres blir de joniserte, ved hjelp av matrix. Når molekylene i kammeret ligger i et elektrisk felt formidler maskinen ved hjelp av et jonevindu og en detektor informasjon til en datamaskin. For å gjenkjenne spekteret ved f.eks. *Cl. septicum* må data være lagt inn i databasen på forhånd. Datamaskinen vil foreslå et navn på bakterien som skal analyseres, forutsatt renkultur. Denne metoden erstatter således hverken tradisjonell dyrking eller PCR, men er arbeidssparende og bidrar til sikrere analyse sammenlignet med tradisjonelle biokjemiske metoder.

Da mange klostridiearter normalt finnes hos friske dyr må en generelt vise forsiktighet ved tolkning av resultater av f.eks. bakteriologiske undersøkelser. Som regel er anamnese og obduksjonsfunn viktige brikker i puslespillet.

Innsendelser og analyser ved VI i perioden 01.01.2006 – 31.12.2015.

Ved gjennomgang av perioden ble det funnet 59 innsendelser med til sammen 11 dyrearter, der dødsårsaken høyst sannsynlig er infeksjon med histotoksiske klostridier. Tilfeller der det reises tvil om histotoksiske klostridiers rolle i dødsfallet, f.eks. funn som kan tyde på enterotoksemi (*Cl. perfringens* epsilontoksin) ble ikke tatt med. Med ett unntak var det obduksjon/organundersøkelse som lå til grunn for diagnosen. I noen tilfelle ble det isolert to forskjellige histotoksiske klostridier fra samme dyr, f.eks. *Cl. septicum* og *Cl. chauvoei*. Ikke overraskende ble bakteriene hyppigst (88% av innsendelsene) isolert etter dødsfall hos drøvtyggere, inkl. ville drøvtyggere og sør-amerikanske kamelider. Den dyrearten med flest innsendelser (30) og dyr (33) var storfe, med sau som nr. 2 (hhv. 18 og 21). De to bakteriene som hyppigst ble satt i sammenheng med dødsfall var *Cl. sordellii* og *Cl. septicum*. *Cl. novyi* ble kun en gang satt i forbindelse med et dødsfall og da ut fra analyse av en storfeblodprøve, sendt inn som miltbrannsmistanke. Ingen påvisninger av *Cl. hemolyticum* ble registrert.

Av kuriositeter kan nevnes tilfelle der histotoksiske klostridier ble isolert fra ødem rundt kastrasjonssår hos fire griser som hadde strøket med.

Behandling og kontroll

Histotoksiske klostrider er som regel følsomme for penicillin og andre typer antibiotika. Problemet er at i mange tilfeller er forløpet så akutt at enten er dyret dødssykt eller død når røkter merker at noe er galt. Det samme gjelder serumbehandling – en må være ganske tidlig ute for å hindre utvikling av toksemi. Støttebehandling inkl. NSAID blir også anbefalt (2)

Ved symptomer på f.eks. sårinfeksjoner eller «Big Head» kan det i tillegg til antibiotikabehandling være aktuelt med oppspalting av vev, utrensning av nekrotisk vev og lokal behandling med hydrogenperoksyd.

Vaksinering med flerkomponente adjuvansvaksiner har i årtier vist seg ganske effektive mot klostridieinfeksjoner og –intoksikasjoner. Av andre forhold som kan være av betydning kan nevnes forsiktighet under klipping og å unngå innredninger med oppfliset treverk, eller spiker som stikker ut. Dype sår er spesielt skumle p.g.a. faren for at det oppstår anaerobe forhold dypt i såret. Man bør unngå at det oppstår lesjoner i fødselsveiene og for øvrig vise god fødsels-, instrument- og operasjonshygiene.

Miltbrannsemfysem ser ut til å forekomme hyppigere på visse beiteområder f.eks. de som er utsatt for oversvømmelse. Bråsott (løpebetennelse) pleier å være størst problem i kyst- Norge om høsten, og det blir anbefalt å huse sauer om nettene i områder med snø eller rimfrost, samt å gi de grovfôr før de slippes ut på beite (2). Malignt ødem kan oppstå når som helst på året, uansett årsak.

Diskusjon

Ved rådgiving ang. vaksinasjon er kjennskap til området viktig. I de fleste tilfeller er det snakk om kombivaksiner; derfor må sammensetningen av vaksinen være noenlunde i samsvar med kjente lidelser i området. Når *Cl. sordellii* ikke helt sjelden blir assosiert med dødsfall hos dyr våkner spørsmålet om det blir vaksinert tilstrekkelig mot denne bakterien. Ikke alle kombivaksiner som er på markedet i Norge inneholder toksoider fra *Cl. sordellii*.

En lignende diskusjon foregikk i Storbritannia på 1990 tallet – rundt vaksinasjon av sau . (3)

Korrekt diagnostikk er med anskaffelse av nytt utstyr ved VI nå blitt enklere, noe praktiserende veterinærer kan dra nytte av. På hjemmesiden www.vetinst.no , under «Prøvetaking og diagnostikk», finnes nyttige opplysninger bl. a. om adressering av prøver.

Referanser

1 *Clostridium* species. I: Quinn PJ, Markey BK, Leonard FC, FitzPatrick ES, Fanning S, Hartigan PJ, eds. Veterinary Microbiology and Microbial Disease. 2nd ed. Wiley-Blackwell, 2011: 233- 249

2 Diseases associated with *Clostridium* species. I: Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD, eds. Veterinary Medicine. 10th ed. Saunders Elsevier, 2007: 821 – 846

3 Lewis CJ, Naylor RD. Sudden death in sheep associated with *Clostridium sordellii*. Vet. Record 1998; 142: 417- 421

4 Carter GP, Awad MM, Hao Y, Thelen T, Bergin IL, Howarth PM et al. TcsL Is an Essential virulence Factor In *Clostridium sordellii* ATCC 9714. Infection and Immunity. 2011;79: 1025 - 1032

Munnskurv på lam

Prøv Optima pH gel

pH 4. Til overflatesår og hudplager hos alle dyr (munnskurv hos lam og kje, bogsår hos purke, mugg hos hest etc).

Som glidemiddel ved fødselshjelp og i børen etterpå hos alle produksjonsdyr. God som "spenesalve".



OPTIMA PRODUKTER AS
Tlf. 56 56 46 10,
Gamle Dalaveg 86,
5600 Norheimsund

Les meir om Optima på
www.optima-ph.no



Dag 1. Før bruk av Optima pH gel.



Dag 9, etter bruk av Optima pH gel i 5 dagar.
Dokumentert av sauebonden
Helen Hellestveit i Kvam.