

Pathogene darmbacteriën bij de hond

Maag-darmproblemen zijn een veel voorkomende oorzaak voor een bezoek aan de dierenarts. Terwijl acute diarree vaak zonder diagnostiek - eventueel met aangepast dieet en vloeistoftherapie - spontaan weer ophoudt, is de diagnostiek van chronische of chronisch recidiverende diarree vaak veel lastiger.

Afhankelijk van de symptomen kunnen er tal van oorzaken zijn, zoals voedselintolerantie of voedselallergie, aandoeningen van de pancreas, schildklier of lever, hormonale oorzaken, ontstekingen, neoplasieën en ook infectieuze agentia.

Infecties met pathogene darmbacteriën komen niet veel voor, maar er moet differentiaal diagnostisch wel aan worden gedacht. De fysiologisch darmflora van de hond is in vergelijking met de mens veel wisselender. Terwijl bij de mens vrij exacte informatie beschikbaar is over aantallen en samenstelling van de darmflora, laten studies een veel grotere variatie in darmflora zien bij honden. Daardoor is de interpretatie van het spectrum van bacteriën in samenhang met maag-darmproblemen lastiger.

1. Fysiologische darmflora

De fysiologische darmflora van de verschillende darmdelen verschilt door hun verschillende functies. In caecum en colon zijn de absolute aantallen kiemen het grootst, omdat hier bacteriële vertering plaatsvindt. De dunne darm is relatief kiemarm, omdat het maagzuur een antibacteriële werking heeft en in de dunne darm de enzymatische voedselvertering plaatsvindt.

De kolonisatie van de darmen met het intestinale microbiom vindt snel na de geboorte plaats. Zo kunnen na de eerste levensdag al kiemgetallen vergelijkbaar met die van de moeder worden gevonden. Deze darmflora verandert met de leeftijd: het absolute en

relatieve aantal van *Clostridium perfringens* neemt toe, terwijl *Bacteroides* spp., Eubacteriën, Peptostreptococci, Bifidobacteriën en Lactobacillen afnemen. De darmflora wordt beïnvloed door externe factoren als voeding, samenleven met andere diersoorten of het eten van faeces. Ook endogene factoren hebben een invloed, zoals vertering en benutting van de voedingsstoffen in de darm.

2. Enteropathogene bacteriën

Zowel bij gezonde als zieke honden kunnen bacteriën aangetoond worden die in het algemeen als enteropathogenen worden beschouwd.

2.1 Campylobacter

Campylobacter (C.) spp. zijn gramnegatieve micro-aerofiele gekromde staafjes. Bij mensen behoren infecties met *Campylobacter* wereldwijd tot de meest voorkomende oorzaken van maag-darmproblemen. Daarbij gaat het vooral om voedselgerelateerde infecties. Bij honden en katten worden *C. jejuni*, *C. coli* en *C. upsaliensis* in verband gebracht met maag-darmproblematiek. De virulentie berust op hun beweeglijkheid door fimbriae, het gemak waarmee ze kunnen aanhechten, productie van cyto- en enterotoxinen en het gemak waarmee ze de darmmucosa kunnen binnendringen.

Het cytotoxine lijkt op dat van bepaalde *E. coli*-stammen en *Clostridium difficile* en faciliteert de invasie van de darmmucosa. Na orale opname vestigen *Campylobacter* spp. zich in ileum en colon, hechten zich aan het epitheel en dringen, afhankelijk van de stam, de mucosa binnen. Een lokale ontsteking en de hierdoor uitgescheiden ontstekingsmediatoren veroorzaken waterdunne diarree. Ontstaan van klinische symptomen lijkt door co-infectie met virale of protozoaire agentia getriggerd te worden.

In een studie van LABOKLIN (februari 2015) kon bij 8% (hond en kat) *Campylobacter* aangetoond worden. In de literatuur worden bij de hond landafhankelijke prevalenties tussen 4 en 55% gerapporteerd, waarbij de prevalentie sterk afhankelijk is van leeftijd, klinische symptomen, onderzoeksmethode enz. Hierbij kon alleen voor *C. upsaliensis* een correlatie tussen klinische verschijnselen en aanwezigheid van *Campylobacter* worden gevonden.

2.2 *Escherichia (E.) coli*

E. coli is een gramnegatieve staaf en behoort, net als *Salmonella* spp. en *Yersinia* spp., tot de *Enterobacteriaceae*.

E. coli is onderdeel van de normale darmflora, maar kan geassocieerd zijn met gastro-enteritis wanneer ze enerzijds pathogeniteitsfactoren produceren en er anderzijds een verminderde lokale of systemische afweer is. Enteropathogene *E. coli* worden vaak gekarakteriseerd door virulentiefactoren als shigatoxine (stx1 en stx2), hittestabiele enterotoxine STa en eae ("attaching and effacing", intimin).

De moeilijkheid bij de diagnostiek is dat bij een kweek visueel geen onderscheid te maken is tussen pathogene en apathogene stammen. Onderscheid kan alleen gemaakt worden d.m.v. moleculaire technieken.

De shigatoxine-vormende *E. coli* (STEC) werd voorheen nog onderverdeeld in een zogenaamde verotoxine (of shigella-like-toxine)-producerende *E. coli* (VTEC) en STEC. Tegenwoordig worden deze groepen beide als STEC aangeduid en heten alle toxinen Shigatoxine (STX). Deze STX zijn verantwoordelijk voor de pathogenese. Zo is in een konijnenmodel aangetoond dat ze selectief het absorberende epitheel op de toppen van de darmvilli dodelijk aantasten, terwijl de secretoire cellen in de crypten ook worden aangetast, maar niet dood gaan. Hierdoor

ontstaat een relatieve hypersecretie met als gevolg vochtophoping in het darmlumen en daarmee diarree.

De prevalentie van STEC bij gezonde honden ligt volgens onderzoek van Beutin (1999) rond 5% (3/63) (BEUTIN, 1999).

Onderzoek naar de pathogenese bij de hond werd door Hammermueller et al. (1995) voor het eerst in een grote studie onderzocht. Hierbij zijn in 22% (10/45) van de *E. coli*-isolaten bij honden met diarree STX2 genen aangetoond middels PCR, terwijl deze niet bij gezonde honden werden gevonden. Het gen voor STX1 werd zowel bij gezonde (12%) als zieke honden (9%) gevonden (HAMMERMUELLER et al., 1995)

Enterotoxine-vormende *E. coli* (ETEC) worden gekarakteriseerd door de vorming van enterotoxinen. Aangezien deze stammen zowel bij gezonde honden als honden met diarree kan worden aangetoond, is de klinische relevantie van enterotoxinen niet duidelijk.

Er zijn twee groepen: de zogenaamde hittestabiele enterotoxinen (ST) en hittelabele enterotoxinen (LT). Baljer et al. (1986) hebben een verband tussen ST-productie en hemolyse gevonden. In verschillende gevallen konden ook fimbriae-antigenen worden aangetoond.

De zogenaamde enteropathogene *E. coli* (EPEC) is een heterogene groep van *E. coli* die het eae-gen bezitten en geen shiga- of enterotoxinen maken. *E. coli* die niet tot de typische EPEC-serogroep behoren, maar wel het eae-gen bezitten, worden aangeduid als Attaching and effacing *E. coli* (AEEC). EPEC en AEEC zijn pathogeen door hun vermogen aan te hechten en laesies te veroorzaken in de darm. Aanhechting aan het darmmucosa wordt gefaciliteerd door intimin, dat door het eae-gen wordt gecodeerd.

2.3 Salmonella

Salmonellae behoren net als *E. coli* tot de groep van Enterobacteriaceae en spelen wereldwijd een erg belangrijke rol als veroorzaker van infectieziekten bij de mens en vele diersoorten. Het natuurlijke habitat van Salmonella is de darm van mens en dier, dus zowel gezonde honden of katten als dieren met diarree kunnen Salmonella uitscheiden. Ondanks het zoönotisch potentieel van Salmonella dient per individueel geval overwogen te worden of behandeling met antibiotica nodig is, omdat Salmonella zich door de behandeling kan terugtrekken in de galblaas. Dit reservoir van bacteriën wordt niet aangepakt door het antibioticum en zo kan de behandeling leiden tot dragers die chronisch Salmonella uitscheiden. Honden en katten hebben van nature een relatieve resistentie tegen Salmonella.

Salmonellae zijn gramnegatieve staafjes die niet tot de fysiologische darmflora worden gerekend. De pathogenese wordt veroorzaakt door endo-, cyto- en enterotoxinen, door hun aanhechtend vermogen en invasiviteit en het vermogen om intracellulair te parasiteren. Salmonella leidt tot sterke aantasting van de microvilli op de epitheelcellen. In verschillende prevalentiestudies bij klinisch gezonde honden varieert de prevalentie van 0% bij zwervhonden op Trinidad (OJO, 1994) tot 69% bij sledehonden die aan een wedstrijd meededen in Alaska (CANTOR et al., 1997). De oorzaak wordt gezocht in voeding met rauw, Salmonella-besmet vlees. In ons laboratorium ligt de prevalentie bij ingezonden monsters onder 5%. Daarbij hebben we ook een samenhang tussen het aantonen van Salmonella en de voeding gevonden. Zo hebben we Salmonella in gedroogde varkensoren aangetroffen.

2.4 Yersinia enterocolitica en Y. pseudotuberculosis

Yersinia is een gramnegatieve staaf die in het dierenrijk wijdverbreid is en in faeces van gezonde dieren als ook in voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong kan worden aangetroffen.

Overdracht tussen mens en dier is tot op heden nog niet eenduidig bewezen. Daarom worden *Yersinia* spp. tot de saprozoönosen gerekend. Vooral bij kittens en puppy's gaat infectie gepaard met voortdurende diarree met slijm- en bloedbijmenging gedurende een aantal weken. Systemische infecties zijn bij honden niet beschreven, in tegenstelling tot bij de mens.

2.5 Clostridia

2.5.1 Clostridium perfringens

Clostridium perfringens en *Clostridium difficile* zijn de meeste voorkomende diarreeveroorzakers van de *Clostridium* spp..

C. perfringens is een anaerobe grampositieve sporenvormende bacterie die een groot deel van de normale flora in de dikke darm vormt. Bij te eiwitrijke voeding kan *C. perfringens* zich sterk vermeerderen door de aanvoer van veel onverteerd eiwit naar het colon en leiden tot diarree en flatulentie. Bovendien is *C. perfringens* een toxinevormende kiem. Ook deze enterotoxinen kunnen darmproblemen veroorzaken.

C. perfringens wordt afhankelijk van de productie van vier hoofdtoxinen (α , β , ι , ϵ) onderverdeeld in vijf toxische typen (A t/m E). Daarnaast worden nog minstens tien andere toxinen gevormd, waaronder *C. perfringens*-enterotoxine (CPE). Deze toxine kan door alle typen gemaakt worden, maar vooral type A maakt CPE.

Expressie van deze toxine is sterk gecorreleerd met sporenvorming. Voor de pathogenese is binding van CPE aan specifieke receptoren in de darm nodig. De tight junctions van het darmepitheel, waar relatief veel van deze CPE-receptoren zitten, worden hierdoor beschadigd. Binding van CPE aan de receptoren zorgt voor een verhoogde permeabiliteit van het plasmamembraan voor kleine moleculen, waardoor het colloïd osmotisch evenwicht opgeheven wordt. Dit leidt tot vloeistofophoping in het dunne darmlumen.

Hoewel er geen verschil is in de aantallen van *C. perfringens* tussen gezonde honden en honden met diarree, lijkt het erop dat CPE bij honden met diarree significant vaker kan worden aangetoond.

2.5.2 Clostridium difficile

C. difficile is vooral bij paarden en mensen van belang. Predisponerend voor *C. difficile*-gerelateerde symptomen is een voorafgaande behandeling met antibiotica. Deze relatie kan bij de hond meestal niet worden waargenomen.

Voor de pathogenese van *C. difficile* zijn van de vijf tot nu toe bekende toxines vooral toxine A en toxine B van belang. Toxine A is een enterotoxine dat secretie van vloeistof naar het darmlumen veroorzaakt. Toxine B is een cytotoxine dat door lethale beschadiging van het darmepitheel zorgt voor malabsorptie. Meerdere studies hebben bij de hond geen correlatie kunnen vinden tussen de aanwezigheid van *C. difficile* in faeces en diarree.

Laboratoriumdiagnostiek bij chronische diarree:

Faecesonderzoek	Bloedonderzoek
Parasitologie: <ul style="list-style-type: none"> • Endoparasieten • Giardia - ELISA Kat: Tritrichomonas foetus - PCR	Algemene screening en bloedbeeld
Bacteriologie: <ul style="list-style-type: none"> • Dysbacteriose • Pathogene kiemen: Salmonella, Yersinia, Campylobacter, pathogene E. coli 	Nadere diagnostiek: <ul style="list-style-type: none"> • Kat: FIV, FeLV, eiwitelektroforese • T4 en TSH
Pancreas / dunne darm: <ul style="list-style-type: none"> • Pancreas elastase 1 (hond) • Verteringsonderzoek • Totaal vetzuren • Totaal galzuren 	Pancreas / bacteriële overgroei <ul style="list-style-type: none"> • TLI • Vitamine B12 • Foliumzuur
IBD: <ul style="list-style-type: none"> • α-1 antitrypsine 	M. Addison: <ul style="list-style-type: none"> • Na/K ratio <27 • Basale serum cortisol < 30 ng/ml • ACTH-stimulatietest: basaalwaarde, Synacthen® 5 µg/kg IV, bloedafname 1 uur na toediening
Eliminatiedieet gedurende langere tijd / Diagnostische therapie	Allergietest / voedselintolerantie