

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/23379>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

¹⁸ Swaminik CM, Vereouden JHMM, Bleijenberg G, Fennis JFM, Galama JMD, Meer JWM van der. Chronic fatigue syndrome: a clinical and laboratory study with a well matched control group. *J Intern Med* 1995;237:499-506.

¹⁹ Caserta MT, Hall CB, Schnabel K, McIntyre K, Long Ch, Costanzo M, et al. Neuroinvasion and persistence of human herpesvirus 6 in children. *J Infect Dis* 1994;170:1586-9.

²⁰ Secchiero P, Carrigan DR, Asano Y, Benedetti L, Croelwy RW, Komaroff AL, et al. Detection of human herpesvirus 6 in plasma of children with primary infection and immunosuppressed patients by polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1995;171:273-80.

Aanvaard op 26 oktober 1995

Yersiniose

J. A. A. HOOGKAMP-KORSTANJE

Het genus *Yersinia* bevat drie bekende pathogenen, *Yersinia pestis*, *Y. pseudotuberculosis* en *Y. enterocolitica*, die alle zeer ernstige ziekten bij mens en dier kunnen veroorzaken.¹ Pest is één van de grootste plagen van het mensdom geweest en was onlangs weer actueel. Pest komt nog steeds mondiaal voor, zij het sporadisch, en jaarlijks sterven er enkele honderden mensen aan.

In toenemende mate wordt *Y. enterocolitica* herkend als een belangrijke enterale pathogeen, die een bonte mengeling van intestinale en systemische ziektebeelden veroorzaakt. Diverse uitbraken van *Y. enterocolitica*-infecties zijn de laatste jaren beschreven, terwijl ook de incidentie in het algemeen in diverse landen toeneemt.

EPIDEMIOLOGIE

Y. pestis wordt via de rattevlo (vector) overgebracht van de ene besmette gastheer naar de andere. In de vlo overleeft *Y. pestis* in de proventriculus en bij lage temperatuur kan dit wel tot 1 jaar zijn. Overal waar besmette vlooiën zijn, in holen, in aarde, op dieren in winterslaap, kan men *Y. pestis* aantreffen. De eigenlijke reservoirs van *Y. pestis* zijn kleine knaagdieren van vele soorten, de beruchtste is de rat. In deze (niet-zieke) dieren persisteert *Y. pestis* in lymfklieren, lever en milt, in aanwezigheid van circulerende antistoffen. Soms ontstaan bacteriëmieën en als dan vlooiën een bloedmaal nemen, kunnen ze besmet raken met *Y. pestis* en eventueel de ziekte overbrengen op gevoelige gastheren. Bij de klassieke vorm van pest, de builenpest, wordt de bacterie als het ware door de vlo geïnjecteerd in de gastheer met lymfadenitis met necrose en secundaire bacteriëmieën als gevolg.

De voorkeur voor lage temperatuur en hoge vochtigheidsgraad, de mogelijkheid van persistentie en de voorkeur voor lymfoïde weefsels zijn niet de enige eigenschappen die de drie *Yersiniae* met elkaar gemeen hebben.

Y. pseudotuberculosis en *Y. enterocolitica* komen ook wereldwijd in aarde en oppervlaktewater voor,² en kennen vele gastheren. De reservoirs van *Y. pseudotuberculosis* zijn eveneens de knaagdieren. Besmetting

geschiedt meestal via voedsel (orale route). *Y. pseudotuberculosis* produceert bij lage temperatuur (< 30°C), dus buiten een warmbloedige gastheer, een buitenmembraaneiwit (invasine) aan het celoppervlak, dat, eenmaal in de tractus digestivus van een gastheer voor snelle invasie en verspreiding in het lichaam, naar de lymfklieren, zorgt. Het resultaat is necrotiserende lymfadenitis. Omdat dit invasine slechts bij lage temperatuur wordt geproduceerd, is effectieve besmetting direct van mens op mens zeldzaam. Voor besmetting is altijd een 'koude' tussenstap noodzakelijk. Infecties met *Y. pseudotuberculosis* zijn altijd micro-epidemieën rond een indexgeval.

Y. enterocolitica bezit een soortgelijk invasine, dat bij 28°C wordt geproduceerd, gemedieerd door het chromosomale *inv*-gen. Daarnaast is een tweede gen gevonden, het 'attachment invasive locus' (*ail*), dat bij 37°C productie van een tweede invasie-proteïne codeert, in de gastheer zelf. Hiermee is *Y. enterocolitica* perfect aangepast aan de warmbloedige gastheer. Met deze twee invasinen is het aantal mogelijke gastheren, warm- en koudbloedige, voor *Y. enterocolitica* bijna onbeperkt. Reservoirs zijn zoogdieren, vogels en vissen. Evenals *Y. pestis* houdt *Y. enterocolitica* zich in het algemeen schuil in lymfoïde organen. De mogelijkheid zeer lang te overleven (en zelfs te groeien) bij lage temperaturen (4°C) betekent dat gekoelde voedselproducten bronnen van besmetting kunnen zijn. Gecontamineerd water (open water en drinkwater) is in sommige delen van de wereld een probleem. Infectie geeft een bonte mengeling van ziektebeelden.

PATHOFYSIOLOGIE

Alle pathogene *Yersinia*-soorten herbergen een plasmide van 70 kilobasen (kb), dat codeert voor een aantal virulentiefactoren. Het plasmide codeert voor de vorming van een aantal polypeptiden, waarvan de *Yersinia*-buitenmembraanciwwitten ('outer membrane proteins'; Yops) en het *Yersinia*-adhesine (YadA) de belangrijkste zijn.³

YadA is een adhesine dat tot expressie komt in een omgeving waar de calciumconcentratie normaal tot hoog is, zoals in de darm. Het medieert de adhesie van de bacterie aan de darmwandepitheelcellen,⁴ waarna met behulp van het *ail*-eiwit en het invasine penetratie volgt. Yops worden bij voorkeur in calciumarme omgeving ge-

Academisch Ziekenhuis, afd. Medische Microbiologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Mw.prof.dr.J.A.A.Hoogkamp-Korstanje, medisch microbioloog.

produceerd, dus niet of nauwelijks in de darm en in extracellulaire vloeistof, maar intracellulair. Mogelijk bepaalt een verfijnd regulatiemechanisme de volgorde van productie van de verschillende Yops. In proefdieren heeft men waargenomen dat in lymfoïde cellen de productie van YopE start, een cytotoxine,⁵ en van YopD, een eiwit dat faciliterend werkt voor de activiteit van YopE. Remming van de respiratoire 'burst' in macrofagen,⁶ ontsteking en necrose zijn het gevolg. Bij patiënten met acute infecties verschijnen zeer snel specifieke antistoffen tegen YopE en YopD in het bloed. Bij 65% van de patiënten is er een limiterende infectie en ziet men de bacterie verdwijnen. Lang daarna blijven nog IgG-antistoffen tegen YopD aantoonbaar.⁷

Bij 35% van de gastheren is de infectie niet zelf-limiterend, maar voltrekt zich een ander proces. Daarbij ontwikkelt zich een gematigde lokale, meer chronische ontsteking. In proefdiermodellen heeft men waargenomen dat in deze fase YopH gevormd wordt, een eveneens intracellulair gevormd Yop dat fagocytose remt.⁸ Dit is essentieel voor persistentie. Bij patiënten met chronische *Yersinia*-infecties kan men inderdaad hoge titers circulerende IgA- en IgG-antistoffen tegen YopH aantonen.⁹ Deze antistoffen zijn het resultaat van een continue antigenetische prikkel vanuit de plaques van Peyer en vanuit andere lymfklieren waarin de bacteriën zich schuilhouden.¹⁰ Dat deze bacteriën inderdaad dit YopH en ook YadA (dat bij 37°C interfereert met complement en serumbactericidie) produceerden, werd aangetoond met monospecifieke antisera gericht tegen YopH en YadA.^{9, 10}

Waarom en hoe *Yersinia* kan persisteren bij bepaalde gastheren en waarom dezelfde bacterie bij andere gastheren een limiterende infectie veroorzaakt, moet te maken hebben met bepaalde gastheerfactoren. In proefdiermodellen met ratten kan men dergelijke verschillen ook waarnemen. Hierbij valt op dat er verschil in serologisch reactiepatroon bestaat tussen de rattensoorten, suggererend dat de immunestatus een belangrijke determinant is.¹¹ Bij mensen en in muismodellen is een verband gelegd tussen het infectiepatroon en het bezit van het HLA-B27-antigeen.^{12, 13} Een goede klinische beschrijving en diagnostiek van *Yersinia*-infecties kunnen aanknopingspunten leveren, die verder wetenschappelijk getoetst moeten worden.

KLINIEK VAN INFECTIE MET *Y. ENTEROCOLITICA*

Infectie met *Y. enterocolitica* kan leiden tot enterale (60-75%) en extramesenteriale ziektebeelden (20-25%). Late complicaties zijn artritis en erythema nodosum (25-30%).¹⁴

De ernst van de enterale vormen wisselt en is sterk afhankelijk van de leeftijd.¹⁵ Jonge kinderen (< 5 jaar) hebben enteritis met mesenteriale adenitis, die gekenmerkt wordt door buikpijn, lichte koorts en lichte diarree. De ziekte is zelflimiterend. Naarmate de leeftijd vordert, neemt de kans op een ernstiger ziekte toe. Pseudoappendicitis met regionale ileïtis en lymfadenitis is kenmerkend voor een *Yersinia*-infectie van jonge volwassenen, mensen > 30 jaar zijn gepredisponeerd voor

ernstiger, chronisch verlopende enteritiden, ileïtis en colitis. In die leeftijdscategorie is het risico van met *Yersinia* samenhangende complicaties ook aanzienlijk (> 30%). Deze complicaties zijn het gevolg van een gedissemineerde infectie en kunnen ook optreden zonder (opgemerkte) voorafgegane enterale vorm.

Behalve allerlei lokale infecties, die 'toevallig' ontstaan daar waar zich lymfoïd weefsel bevindt, zijn er twee belangrijke ziektebeelden te onderscheiden:

- een septische vorm met abscessen in diverse organen (zoals de milt) en septische vasculitis, die men wel ziet bij patiënten met hematologische ziekten, hemosiderose/hemochromatose, alcoholisme en ondervoeding,¹⁶ maar die ook bij voordien geheel gezonde volwassenen is waargenomen.¹⁴ Het beeld lijkt sterk op de zogenaamde 'pseudotuberculosis' bij dieren, veroorzaakt door *Y. pseudotuberculosis*.

- een lymfadenopathie, gekenmerkt door min of meer gegeneraliseerde lymfadenitis, hoge temperatuur, splenomegalie en gewichtsverlies, soms acuut, maar vaker met een sluipend begin, leidend tot een chronische vorm met recrudescenties. De laatste vorm kan lijken op een maligne aandoening zoals het non-Hodgkin-lymfoom of een andere hematologische maligniteit. Focale lymfadenitis van inguinale, cervicale, mediastinale, para-aortale of andere lymfklieren, gepaard gaand met perioden van koorts en algemene malaise, is een lichte vorm. De lymfadenopathie ziet men voornamelijk bij (jonge) volwassenen, in dezelfde leeftijdscategorie als de pseudoappendicitis. In de lymfklieren is *Y. enterocolitica* aan te tonen, in het bloed van deze patiënten circuleren voor *Yersinia* specifieke antistoffen.⁷ De analogie met *Y. pestis*, die zich handhaaft in lymfklieren, lever en milt van bepaalde diersoorten, is treffend.

DIAGNOSTIEK

Diagnostiek van acute yersiniose is niet moeilijk; in het algemeen is *Yersinia* goed kweekbaar uit feces en bloed. Bij de chronische vormen is de feceskweek bijna altijd negatief en moet men zijn toevlucht nemen tot serologisch onderzoek. Van oudsher is de agglutinatiereactie gebruikt om circulerende agglutininen (antistoffen tegen lipopolysacchariden) aan te tonen. Deze reactie wordt echter snel negatief en is niet geschikt om chronische yersiniose te diagnostiseren. Adequater is het aantonen van specifieke IgA- en IgG-antistoffen tegen Yops met behulp van ELISA of immunoblot. Antigeendetectie in weefsels met behulp van specifieke antisera biedt andere diagnostische mogelijkheden.¹⁷

THERAPIE

Yersiniae zijn in vitro gevoelig voor de meeste antibiotica, behalve voor penicillinen en cefalosporinen van de 1e en 2e generatie, doordat ze β -lactamase vormen. De respons in vivo is minder goed voor met name aminoglycosiden en cefalosporinen van de 3e generatie dan men op grond van de in vitro-gegevens mag verwachten, waarschijnlijk door de geringe werkzaamheid van deze middelen in pus en de geringe penetratie in lymfoïd weefsel en abscessen. Middelen van eerste keus blijven

daarom co-trimoxazol, tetracyclinen, chlooramfenicol en fluorochinolonen.¹⁸

Antibiotische therapie is niet essentieel bij de behandeling van lichte vormen van enteritis en pseudoappendicitis, dus niet bij de jonge patiënten in het algemeen. Antibiotica kunnen de duur van de enteritis niet beïnvloeden¹⁵⁻¹⁸ – of ze wel het optreden van complicaties kunnen voorkomen, is een onbeantwoorde vraag. De ernst van de complicaties is echter zodanig dat men bij daarvoor gepredisponeerde patiënten therapie moet overwegen, dus bij volwassenen > 30 jaar, immuuncompromitteerden en patiënten met het HLA-B27-antigeen bij wie zich gemakkelijk artritis ontwikkelt. Systemische, extramesenteriale infecties moeten altijd antibiotisch worden behandeld.

ABSTRACT

Yersiniosis. – The genus *Yersinia* contains three pathogenic species: *Y. pestis*, *Y. enterocolitica* and *Y. pseudotuberculosis*. All pathogenic strains contain a 70 kb plasmide coding for a number of virulence factors, of which outer membrane proteins including an adhesin are the most important. In 65% of the patients the infection is self-limiting, but in the others a chronic local inflammation develops. Persistence of the infection has been associated with the immune status and the HLA-B27 antigen. *Y. enterocolitica* leads to abdominal complaints in young children that usually subside spontaneously. The infection is more serious with increasing age, and in people older than 30 years may involve a septicaemic form with multiple abscesses in various organs, or a lymphadenopathic form with generalized lymphadenitis mimicking a haematologic malignancy. *Yersinia* can be easily isolated during the acute phase by culture; during the chronic and persistent phase it is not cultivable anymore. Then serology should be performed, anti-Yop serology being the most reliable. *Yersinia* is susceptible to most antibiotics, except penicillins. Local penetration of the antibiotic may be a problem, however. First-choice antibiotics are cotrimoxazole, tetracyclines, chloramphenicol and fluoroquinolones. Systemic extramesenteric infections should always be treated with antibiotics.

LITERATUUR

- ¹ Butler Th. *Yersinia* infections: centennial of the discovery of the plague bacillus. *Clin Infect Dis* 1994;19:655-63.

- ² Fukushima H. Direct isolation of *Yersinia pseudotuberculosis* from fresh water in Japan. *Appl Environ Microbiol* 1992;58:2688-90.
- ³ Michiels T, Wattiau P, Brasseur R, Ruyschaert JM, Cornelis G. Secretion of Yop proteins by *Yersinia*. *Infect Immun* 1990;58:2840-9.
- ⁴ Heesemann J, Grüter L. Genetic evidence that outer membrane protein YopI of *Yersinia enterocolitica* mediates adherence and phagocytosis resistance to human epithelial cells. *FEMS Microbiol Lett* 1987;40:37-41.
- ⁵ Rosqvist R, Magnusson KE, Wolf-Watz H. Target cell contact triggers expression and polarized transfer of *Yersinia* YopE cytotoxin in mammalian cells. *EMBO J* 1994;13:964-72.
- ⁶ Hartland EL, Green SP, Phillips WA, Robins-Browne RM. Essential role of YopD in inhibition of the respiratory burst of macrophages by *Yersinia enterocolitica*. *Infect Immun* 1994;62:4445-53.
- ⁷ Hoogkamp-Korstanje JAA, Koning J de, Heesemann J. Persistence of *Yersinia enterocolitica* in men. *Infection* 1988;16:81-5.
- ⁸ Naumann M, Hanski C, Riecken EO. Expression in vivo of additional plasmid-mediated proteins during intestinal infection with *Yersinia enterocolitica* serotype 08. *J Med Microbiol* 1991;35:257-63.
- ⁹ Hoogkamp-Korstanje JAA, Koning J de, Heesemann J, Festen JJM, Houtman PM, Oyen PLM van. Influence of antibiotics on IgA and IgG response and persistence of *Yersinia enterocolitica* in patients with *Yersinia*-associated spondylarthropathy. *Infection* 1992;20:53-7.
- ¹⁰ Koning J de, Heesemann J, Hoogkamp-Korstanje JAA, Festen JJM, Houtman PM, Oyen PLM van. *Yersinia* in intestinal biopsy specimens from patients with seronegative spondylarthropathy: correlation with specific serum IgA antibodies. *J Infect Dis* 1989;159:109-12.
- ¹¹ Curfs JHAJ, Meis JFGM, Lee HAL van der, Mulder JA, Kraak WAG, Hoogkamp-Korstanje JAA. Persistent *Yersinia enterocolitica* in three rat strains. *Microbiol Pathol* 1995;19:57-63.
- ¹² Toivanen A, Granfors K, Lahesmaa-Rantala R, Leino R, Stahlberg T, Vuento R. Pathogenesis of *Yersinia*-triggered reactive arthritis: immunological, microbiological and clinical aspects. *Immunol Rev* 1985;86:47-70.
- ¹³ Heesemann J, Gaede K, Autenrieth IB. Experimental *Yersinia enterocolitica* infection in rodents: a model for human yersiniosis. *APMIS* 1993;101:417-29.
- ¹⁴ Hoogkamp-Korstanje JAA, Koning J de. *Yersinia enterocolitica*-infecties; klinische en histologische kenmerken, diagnostiek en therapie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:2218-23.
- ¹⁵ Hoogkamp-Korstanje JAA, Stolk-Engelaar VMM. *Yersinia enterocolitica* infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995 [ter perse].
- ¹⁶ Cover TL, Aber RC. *Yersinia enterocolitica*. *N Engl J Med* 1989;321:16-24.
- ¹⁷ Hoogkamp-Korstanje JAA, Koning J de, Samsom JP. Incidence of human infection with *Yersinia enterocolitica* serotypes 03, 08, and 09 and the use of indirect immunofluorescence in diagnosis. *J Infect Dis* 1986;153:138-41.
- ¹⁸ Hoogkamp-Korstanje JAA. Antibiotics in *Yersinia enterocolitica* infections. *J Antimicrob Chemother* 1987;20:123-31.

Aanvaard op 13 november 1995

Enterokokken; toename van het aantal infecties en van antibioticumresistentie

J. THOMPSON

INLEIDING

Enterokokken zijn Gram-positieve kokken die geïsoleerd, in duplo of in korte ketens liggen. Ze behoren tot

Academisch Ziekenhuis, afd. Infectieziekten, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

Dr. J. Thompson, internist-infectioloog.

de normale darmflora, maar kunnen onder bepaalde omstandigheden een infectie en daarmee klinische ziekteverschijnselen veroorzaken. Vroeger werden enterokokken als echte streptokokken beschouwd en in de Lancefield-classificatie tot groep D gerekend, waartoe onder meer *Streptococcus bovis* behoort. Tegenwoordig meent men dat de enterokokken zodanig van de strepto-