

# Seneste nyt om Staphylococcus hyicus og sodeksem hos grise

Lars Ole Andresen, Lise Daugaard

Sektion for Molekylær Mikrobiologi, Afdeling for Veterinær Diagnostik og Forskning  
Institut for Infektiøse Husdyrsygdomme, Danmarks Fødevareforskning  
Bülowsvej 27, 1790 København V

## Introduktion

Hudlidelsen sodeksem (eksudativ epidermitis) hos grise forårsages af infektion med bakterien Staphylococcus hyicus. Visse S. hyicus er i stand til at producere et såkaldt exfoliativt toxin, som er nødvendigt for at sygdommen kan opstå. Der findes både toxinproducerende og ikke-toxinproducerende typer af S. hyicus. De ikke-toxinproducerende S. hyicus er apatogene i svin og S. hyicus er en naturlig del af svinets hudflora. Sodeksem ses oftest hos pattegrise og fravænnede grise og kan forekomme lokalt hos voksne dyr.

Selv om sodeksem slet ikke kan sammenlignes med andre sygdomme af stor udbredelsesmæssig og økonomisk betydning for svineproduktionen, så kan udbrud af sygdommen være en kostbar og frustrerende oplevelse for den enkelte svineproducent. Morbiditeten i den berørte aldersgruppe i besætninger med sodeksem kan være op til 70% og mortaliteten blandt afficerede grise kan være helt op til 90%. Det er ikke ualmindeligt at en besætning i en periode mister 5%-20% af grisene i farestalden under et udbrud af sodeksem inden en effektiv behandlings og forebyggelses strategi er etableret.

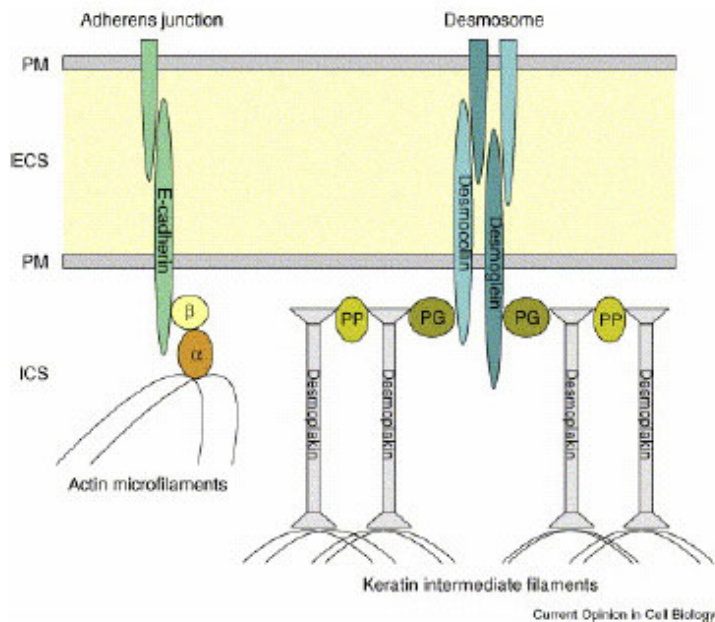
## Sodeksems patogenese

Sygdomsfremkaldende S. hyicus producerer et exfoliativt toxin, som er nødvendig for sygdommens opståen. Der er identificeret fire forskellige varianter af toxinet i Danmark, som benævnes ExhA-D, mens der er publiceret en femte variant i Japan. Et eller flere af toxinerne ExhA-D er fundet blandt S. hyicus isolater fra grise fra ni andre lande verden over.

Hos spædbørn findes en tilsvarende sygdom, der betegnes staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS), som skyldes infektion med toxinproducerende Staphylococcus aureus. Hos S. aureus kender man tre forskellige typer af exfoliativt toxin, som udover SSSS også er årsag til hudsygdommen børnesår (bullous impetigo). Exfoliative toxiner fra S. aureus og S. hyicus udgør en familie af proteintoxiner, som har nogle fælles karakteristika. De har bl.a. en meget ens rumlig struktur, og de tre aminosyrer som man fra S. aureus toxinerne ved udgør det katalytisk aktive sted i proteinernes struktur er bevaret hos alle disse toxiner.

Man har vist at de exfoliative toxiner fra S. aureus har en helt specifik proteolytisk aktivitet overfor et bestemt proteinmolekyle i huden hos mennesker og mus. Dette protein er desmoglein 1, som udgør den del af det desmosomale kompleks og er involveret i hudcellernes adhæsion til hinanden.

Desmoglein 1 molekylet er et langstrakt protein der består af 5 ekstracellulære domæner, der sidder som perler på en snor efter hinanden. Et membran-domæne går gennem hudcellernes cellemembran og inde i cellen sidder proteinet fast ved hjælp af de cytoplasmiske domæner. Proteinets rumlige struktur stabiliseres af calcium-ioner. Fjernes disse fra molekylet ændres den rumlige opbygning af desmoglein 1 og de exfoliative toxiner kan in vitro ikke længere spaltes det. Desmoglein 1 molekyler fra to nabo-celler vil adhærere til hinanden og til andre desmosomal proteiner ved deres ekstracellulære domæner. Det er denne kontakt der ødelægges når desmoglein 1 molekylerne spaltes af de exfoliative toxiner. Der findes flere beslægtede desmoglein- og desmocollin-proteiner i det desmosomale kompleks, men det er tiilsyneladende kun desmoglein 1, der spaltes af de exfoliative toxiner. Den enzymatiske reaktion imellem de exfoliative toxiner og desmoglein 1 proteinet er en yderst specifik reaktion. Forsøg peger på, at de exfoliative toxiner skal aktiveres eller omlejres ved hjælp af desmoglein 1 proteinet før de kan spaltes det. Denne specificitet kan måske forklare hvorfor de beslægtede proteiner i desmosomal komplekset ikke spaltes af toxinerne.



Skitse af de desmosomale kompleks imellem plasmamembranerne fra to hudceller (Kilde: Payne et al. Curr Opin In Cell Biol, 16:536-543, 2004)

Billede af fravænnet gris med sodeksem, som er ved at hele op. Der ses tydelige sårskorper i ansigtet og på hele kroppen. Læg mærke til den kraftige hårvækst.

Der er vist at svinets desmoglein 1 på helt tilsvarende måde er mål-molekyle (target) for *S. hyicus* exfoliative toxiner. Under infektion af grisens hud med *S. hyicus* vil bakterien danne det exfoliative toxin, som udskilles af bakteriecellerne. Toxinet vil nedbryde celle-til-celle adhæsionen i stratum spinosum i epidermis ved at spalte desmoglein 1-molekylerne. Derved opstår den for sygdommen karakteristiske exfoliering af de yderste hudlag og deraf følgende rødmen af huden. Der sker en kraftig eksudation af væsvæske, som kan give huden en fedtet og klistret fremtoning. Støv og skidt fra stien kan nemt sætte sig i dette lag, som tørrer og giver en hård, mørk skorpe. Symptomerne ses først omkring hovedet, særligt bag ørerne og breder sig til andre dele af kroppen. De første symptomer er blærer på huden, som brister og det øverste hudlag exfolierer. Ved en ubehandlet infektion med toxinproducerende *S. hyicus* spredes hudlæsionerne hurtigt og kan resultere i en generalisering af sygdommen, som dækker store dele af kroppen, og med tiden dannes dybe fissurer i huden. Afficerede dyr kan forekomme apatiske, anoretiske og dehydrerede. Dehydrering og afmagring medfører som nævnt til høj mortalitet blandt ubehandlede dyr. Den ødelagte hud giver mulighed for infektion med mange andre mikroorganismer, som også kan bidrage til hurtig svækkelse af dyrene. En særlig kraftig hårvækst og kompensatorisk vækst ses ofte hos rekonvalescente dyr.

### Laboratoriediagnostik

Forskning ved Danmarks Fødevarerforskning har ført til tilvejebringelse af DNA sekvenserne for de gener, der koder for de exfoliative toxiner fra *S. hyicus*. På basis af disse DNA-sekvenser er der udviklet en multiplex polymerase kæde reaktion (PCR) analyse til påvisning af toxinproducerende *S. hyicus* isolater. Denne analyse udføres på isolater fra indsendt materiale, som kan være en død gris, afficeret hud eller skrab her fra eller en svaberprøve. Fra materialet udplades bakterier på selektive og indikative vækstmedier, og isolater, der ligner *S. hyicus* analyseres med multiplex PCR-testen, som vil kunne udpege den eller de sygdomsfremkaldende bakterier. Fra danske svinebesætninger med sodeksem finder man alle de ovenfor nævnte fire forskellige typer toxinproducerende *S. hyicus*. Undersøgelser har vist, at de fire forskellige toxin typer fordelte sig med Skitse af de desmosomale kompleks imellem plasmamembranerne fra to hudceller (Kilde: Payne et al. Curr Opin In Cell Biol, 16:536-543, 2004) Billede af fravænnet gris med sodeksem, som er ved at hele op. Der ses tydelige sårskorper i ansigtet og på hele kroppen. Læg mærke til den kraftige hårvækst. hhv. 20% ExhA, 33% ExhB, 18% ExhC og 22% ExhD i danske svine besætninger med udbrud af sodeksem. I ca. 20 % af tilfældene finder man to forskellige toxin typer i samme indsendelsen og i ganske få tilfælde er der fundet tre forskellige toxin typer samtidigt. Toxin-typning af *S. hyicus* kan verificere den kliniske diagnose, som normalt vil være er ret sikker, ved at bekræfte infektion med toxinproducerende *S. hyicus*, men toxin-typningen udføres også med henblik på at identificere det (evt. de) isolat(er), der kan benyttes ved fremstilling af autovaccine imod sodeksem.

### Behandling og forebyggelse af sodeksem

Effektiv antibiotika behandling af infektion med *S. hyicus* opnås almindeligvis med injektion med sulfa-/trimethoprim, men resistens kan forekomme. Ofte vil identifikation og toxin-typning af *S. hyicus* blive suppleret med en antibiotikaresistensbestemmelse af sygdomsfremkaldende isolater for at en effektiv antibiotikaterapi kan iværksættes hurtigt. Brug af afvaskning af grise og søer med overfladedesinficerende midler har været beskrevet som befordrende for helbredelse af dyrene og forebyggelse af spredningen af sygdommen. *S. hyicus* kan isoleres fra inventar, væge og gulv i stald miljøet. 'Alt-ind-alt-ud'-procedurer og grundig rengøring og desinfektion af de enkelte standafsnit imellem de forskellige hold kan derfor bidrage til at dæmpe smittepresset i fare- og fravænningsstierne. For fravænnede grise kan rigelig forsyning med rent drikkevand og

elektrolyt/glucoseopløsning bidrage til at reducere dødeligheden.

Brug af vaccination med autovaccine imod sodeksem er meget udbredt i Danmark. Vi har kun sparsomme oplysninger om autovaccine produktionen i andre lande. I Tyskland, USA og Tjekkiet fremstilles også autovaccine imod sodeksem, men i hvilket omfang ved vi ikke. Autovaccine imod sodeksem fremstilles ved DFVF under forhold der lever op til god fremstillingspraksis for lægemidler (good manufacturing practice, GMP). Udfra et eller flere sygdomsfremkaldende *S. hyicus* isolater fra den samme besætning som vaccinen skal anvendes i fremstilles autovaccinen som en inaktiveret bakterin, dvs. at autovaccinen indeholder dræbte hele bakterieceller. Autovaccine gives til søerne før faring, således at grisene via råmælken beskyttes imod infektion. Antistoffer i råmælken optages af grisene indenfor de første 36 timer efter faring og beskytter således passivt i en periode efter faringen.

### **S. hyicus og øresår hos grise**

Forekomst af øresår hos grise har de seneste år givet anledning til en del opmærksomhed. Problemet synes at have taget til, og der er øget interesse for at kunne behandle eller forebygge denne lidelse. Øresår hos grise er dels et velfærdsmæssigt problem, som i nogen tilfælde kan udvikle sig til alvorlige læsioner, hvor store dele af grisenes ører nedbrydes, dels kan lidelsen være en produktionsøkonomisk belastning, da det kan være vanskeligt at afsætte de mest afficerede dyr.

Vi mangler konkret, videnskabeligt funderet viden om hvordan og hvorfor øresår hos grise opstår. Det er en lidelse som i de typisk manifestere sig fra 3-4 uger efter fravæning, i nogle besætninger tidligere. Øresår ses som sårddannelser med skorpe og/eller væskende sår med kraftigt inflammation som ofte udvikles til områder med nekrose. Øresår kan opstå dels ved basis af øret, dels som sår på ørespidserne. Om det er samme syndrom der tale om i de to tilfælde er ikke klart. I nogle besætninger ses fortrinsvis den ene og den anden type, men begge typer læsioner kan ses i samme besætning, og henregnes da også indtil videre til samme problem.

Sammen med Danske Slagteriers Veterinærafdeling er der for nogle år siden foretaget nogle besøg i besætninger med øresår og i samme periode blev der i nogle tilfælde indsendt materialer til DFVF fra flere dyr fra samme besætning. Fra disse besætninger blev der undersøgt svaberprøver fra grise med øresår for forekomsten af *S. hyicus*. Der blev undersøgt 35-236 isolater pr. besætning. I syv besætninger, hvor der blev undersøgt svaberprøver fra imellem 10 og 31 grise, blev der fundet *S. hyicus* i flertallet af prøverne. Toxinproducerende *S. hyicus* i 5 ud af de 7 besætninger udgjorde mellem 0,6% og 49,5% af de undersøgte isolater. De toxinproducerende *S. hyicus* var således ikke dominerende, og i 2 af de syv besætninger blev der ikke fundet nogen toxinproducerende *S. hyicus*.

I 4 af de 5 besætninger var der fortrinsvis ExhD-producerende (97-100%) blandt de toxinproducerende *S. hyicus*. I én besætning var der fortrinsvis ExhC-producerende (94%) blandt de toxinproducerende *S. hyicus*.

Selv om der findes toxinproducerende *S. hyicus* i svinebesætninger med problemer med øresår er det ikke typisk, at der er problemer med sodeksem i besætningen samtidig, men det kan dog være tilfældet. At forekomsten af toxinproducerende *S. hyicus* i disse besætninger ikke viser sig som sodeksem kan muligvis skyldes immunstatus hos dyrene. Dels er de dyr, der får øresår ældre end de aldersgruppe der normalt rammes af sodeksem, dels kan der hos de yngre grise være tilstrækkelig maternal immunitet til at dæmme op for det smittepres der er i besætningen.

Der har med succes været brugt autovaccine fremstillet på basis af *S. hyicus* til forebyggelse af øresår i flere besætninger. Selv om autovaccine gives til søerne og øresårene først manifesterer sig klinisk uger efter fravæning, så er den passive immunitet grisene får ved vaccination af søerne tilsyneladende tilstrækkelig til at beskytte imod øresår. Det at vaccination med autovaccine fremstillet udfra *S. hyicus* kan beskytte imod øresår viser indirekte at *S. hyicus* i hvert fald i nogen besætninger spiller en væsentlig rolle for problemerne med øresår. Samtidig må vi regne med at den passive beskyttelse grisen opnår har sin virkning på et tidspunkt før den kliniske manifestation af øresårene viser sig, da mængden af maternelle antistoffer vil være væsentligt reduceret 3-4 uger efter fravæning. En anden indirekte indikation af *S. hyicus*' rolle ved øresår hos grise er, at der i nogle besætninger er erfaring for at skift i antibiotikaterapi fra tetracyclin til et andet antibiotikum har haft en gavnlige effekt i tilfælde, hvor der er fundet tetracyclin-resistente *S. hyicus* isoleret fra øresår.

Som nævnt mangler vi basal viden om den patobiologiske baggrund for øresårs opståen og en mere tilbundsående mikrobiologisk beskrivelse af de infektiøse forhold der er involveret i øresår hos grise. Ligeledes mangler der undersøgelser af effekten af autovaccine imod øresår i form af egentlige kliniske afprøvninger. Selv om der i praksis er gode erfaringer med brugen af autovaccine imod øresår (se f.eks. artikel af John Haugegaard, Dansk Veterinærtidsskrift nr. 22, 2005, s. 24-26) har vi ikke konkrete data, der mere detaljeret kan dokumentere effekten af denne forebyggelses strategi. Det vil være nyttig - for at kunne forbedre vore muligheder for at kunne behandle og forebygge denne sygdom - om der i fremtiden vil blive gennemført forskning, der kan afdække dels patogenesen for øresår hos grise, og dels de immunologiske forhold, der tilsyneladende har betydning for beskyttelse imod øresår hos grise.