

‘Enzootic Nasal Tumor Virus’ (ENTV) in de Nederlandse schapenpopulatie



TEKST NIENKE SNIJDERS-VAN DE BURG WAL (DVM)¹, MARGIT GROENEVELT (DVM, DIP. ECSRHM)², REINIE DIJKMAN (DVM, DIP. ECVP)³, RENÉ VAN DEN BROM (DVM, PHD, DIP. ECSRHM)¹

¹ Afdeling Kleine Herkauwers, Royal GD, postbus 9, 7400 AA Deventer, Nederland.

² Dierenarts Schapendokter.nl, Looweg 84, 7741 EE Coevorden, Nederland.

³ Afdeling Pathologie, Royal GD, postbus 9, 7400 AA Deventer, Nederland.

In het voorjaar van 2022 werd het ‘enzootic nasal tumor virus’ (ENTV) aangetoond bij een dekram in een begrazingskudde. Op hetzelfde bedrijf werd in de zomer van 2023 weer ENTV vastgesteld, dit keer bij een ooi. Beperkingen in de diagnostiek bij het levende dier maken het vinden en bestrijden van deze aandoening uitdagend, terwijl het voorkomen van verdere verspreiding zeer wenselijk is.

In dit artikel worden etiologie, historie, klinische symptomen, diagnostische (on)mogelijkheden en relevantie voor de schapensector toegelicht.

BÈTARETROVIRUSSEN

‘Enzootic nasal tumor virus’-type 1 (ENTV-1) is het oorzakelijk agens achter een tumoreuze onttaarding van het zeefbeen bij schapen. De officiële naam voor dergelijke zeefbeentumoren is ‘ovine enzootic nasal adenocarcinoma’. ENTV-1 komt in alle continenten voor behalve in Australië en Nieuw-Zeeland (2). Beperkte informatie is beschikbaar over het voorkomen van ENTV-1 binnen Europa, maar er zijn verschillende casuïstieken beschreven in Duitsland, Frankrijk, Spanje en Slovenië (1-5). Het Verenigd Koninkrijk heeft tot dusver geen ENTV-1 bij schapen opgepikt, alhoewel jaagsiekte endemisch aanwezig is

(6,7). Jaagsiekte is verwant aan ENTV. Beide virussen behoren tot de familie van de bètaretrovirussen (8). Beide virussen hebben een lange incubatietijd van twee tot vier jaar (7). Het virus dat jaagsiekte veroorzaakt, zorgt ook voor een tumoreuze onttaarding, maar dan die van vloeistofproducerende cellen in het longweefsel (8-10). Deze aandoening kwam sinds 1978 niet meer voor in Nederland, totdat in 2021 een geval werd geconstateerd bij een uit Schotland geïmporteerde ram (11). Na vaststellen van de diagnose hebben de betrokken schapenhouders maatregelen genomen om verspreiding van de infectie te voorkomen. Uit de monitoring Diergezondheid Kleine



Herkauwers zijn tot op heden geen signalen van nieuwe gevallen van jaagsiekte in Nederland voortgekomen (12, 13).

HISTORIE

In 2018 heeft de Gezondheidsdienst voor Dieren (GD) voor het eerst in Nederland bij een schaap een infectie met ENTV-1 vastgesteld (13). Begin 2019 is dit type tumor opnieuw aangetroffen bij meerdere schapen van datzelfde bedrijf. In 2019 heeft GD overheid en bedrijfsleven geadviseerd het koppel waar in 2018 voor het eerst ENTV was vastgesteld, te verwijderen uit de Nederlandse schapenpopulatie. Dit advies is niet opgevolgd. In 2022 werd opnieuw een verdenking van ENTV uitgesproken bij een tweede schapenbedrijf.

ENTV-VERDENKING OP TWEDE SCHAPENBEDRIJF

In april 2022 heeft een schapenhouder contact opgenomen met zijn dierenartsenpraktijk over een driejarige ram die vermagerde. Uit beeldmate-

riaal bleek dat het dier verminderd was qua conditie en neusuitvloeiing had. Vervolgens had een antimicrobiële therapie geen effect, waarna de houder opnieuw zijn dierenarts benaderde voor advies in de behandelstrategie. Uit telefonisch overleg bleek dat de veehouder in één van de neusingangen een uitstulping zag zitten. Op dat moment werd ENTV als mogelijke diagnose genoemd. Gezien de verdenking van ENTV en de te verwachten prognose werd besloten de ram te euthanaseren en aan te bieden voor pathologisch onderzoek. De eerste pathologische bevindingen bevatten sterke aanwijzingen voor aanwezigheid van een tumor uitgaande van het zeebeen, die mogelijk zou zijn veroorzaakt door ENTV-1. Voor de bevestiging van de diagnose is weefselmateriaal opgestuurd naar Moredun Research Institute (MRI) in Edinburg (Schotland). Dat toonde vervolgens de aanwezigheid aan van ENTV-1. Omdat de mogelijkheden tot (vroeg)diagnostiek bij het levende dier zeer beperkt

zijn, is het ruimen van het volledige koppel de enige manier om zeker te zijn dat het virus zich niet verder verspreidt. In Nederland is ENTV niet een bestrijdings- of meldingsplichtige aandoening. Zodoende zou het ruimen van het koppel volledig vrijwillig zijn en staat er geen vergoeding voor de schapenhouder tegenover. Hoewel slacht mogelijk is, zag deze veehouder dit vanuit financieel oogpunt niet als optie. Samen met de dierenarts besloot de veehouder over te gaan op quarantaine en frequente klinische inspectie van contactdieren van de met ENTV-1 besmette ram.

De geïsoleerde contactdieren werden ruim een jaar gemonitord zonder dat zich bij de koppelgenoten klinische verschijnselen van ENTV voordeden. Gezien de zeer lange incubatietijd en de variatie in verloop van kliniek biedt dit geen garanties. In het voorjaar van 2023 deed zich op hetzelfde bedrijf een verdenking voor van ENTV bij een ooi die niet toebehoort aan het koppel contactdieren. Van dit dier wist de houder zeker dat zij sinds 2021

niet in aanraking is geweest met de met ENTV-1 besmette ram. Bij deze ooi werd eenzijdige neusuitvloeiing, vermagering en een inspiratoire stridor vastgesteld. De ooi was niet algeheel ziek, maar vanwege de ernst van de klachten werd een behandeling met antibiotica gestart. Omdat al binnen enkele dagen de klinische toestand duidelijk verslechterde, werd besloten het dier te euthanaseren. Op pathologie werd een tumor uitgaande van het zeefbeen vastgesteld en ook bij deze ooi werd de diagnose ENTV-1 door het MRI bevestigd.

Het is onduidelijk wanneer de infectie is geïntroduceerd, en wat de verspreiding is van ENTV-1 binnen dit schapenbedrijf. In tegenstelling tot het bedrijf waar in 2018 ENTV werd aangetoond, is in dit bedrijf in de historie geen buitenlandanamnese aanwezig. Het is onduidelijk wat de herkomst van ENTV op dit schapenbedrijf is.

KLINISCHE SYMPTOMEN

Klinische symptomen worden vooral bij schapen tussen de twee en vier jaar oud waargenomen (7). Symptomen ontstaan door ongeremde groei van epitheelcellen in het zeefbeenslijmvlies (foto 1). Een tumoreuze massa ontwikkelt zich in één of twee neusholtes wat leidt tot blokkades, verdrukking en irritatie van omliggend weefsel en doorgangen. Passende

verschijnselen zijn respiratoire problemen, waaronder dyspneu, één of tweezijdige seromuceuze tot mucopurulente neusuitvloeiing, inspiratoire stridor, niezen, hoofd schudden, zwelling aan de neusrug, asymmetrische deformatie van de schedel, exophthalmus, anorexie, inspanningsintolerantie en sterfte (2, 14). Soms wordt een deel van de tumor zichtbaar in de neusingang (foto 1). Voordat de genoemde klinische verschijnselen worden gezien, is het dier al minimaal maanden eerder in aanraking geweest met het virus (7). Verspreiding van het virus vindt plaats via direct contact of indirect over korte afstand door middel van geïnfecteerde neusuitvloeiing en/of speeksel (7).

(ON)MOGELIJKHEDEN VAN DIAGNOSTIEK PRE-MORTAAL ONDERZOEK

Bij een infectie met zowel jaagsiekte als ENTV wordt de humorale immuunrespons niet geactiveerd.

Serologische testen zijn dus geen optie om een infectie op te sporen. Cytologische testen blijken dusdanig laag in sensitiviteit en specificiteit dat deze niet geschikt zijn om bij het levende dier ENTV-1 te diagnosticeren (7, 15). PCR-testen op neusswabs of mucusmonsters zijn ook te weinig betrouwbaar, zeker in het pre-tumorale stadium, om als screeningstest te dienen (1).

Beeldvorming van de kop door röntgenfoto's of endoscopie kan een tumor eerder aan het licht brengen dan uitwendige klinische inspectie, maar kan ENTV niet bevestigen. Besmetting van soortgenoten kan op dit punt ook al hebben plaatsgevonden, dus deze manieren van detectie zijn naast praktisch matig toepasbaar ook nog eens niet adequaat om verspreiding binnen een koppel in te dammen [7, 12]. Klinische inspectie is momenteel de enige manier om dieren te monitoren op aanwezigheid van ENTV in een gevorderd stadium van de ziekte.



Foto 1. In vergevorderd stadium is de zeefbeentumor zichtbaar als uitpuiling van weefsel uit de, bij dit schaap, rechterneusgang. Dit gaat veelal gepaard met andere morfologische afwijkingen, waaronder vervorming van de schedel en exophthalmus. Bron: Royal GD.

Foto 2. Dwarsdoorsnede van de schedel van een schaap, waarbij een ruimte-innemend proces de gehele rechterneusgang vult. Bron: Royal GD.



POSTMORTAAL ONDERZOEK

MACROSCOPIE

De tumoreuze ontaarding van de epitheelcellen kan zich zowel eenzijdig als tweezijdig verder uitbreiden in de nasale holte(s) richting sinus frontalis en maxillaris en de orbita (foto 2) (7, 14). Exophthalmus van het oog aan de zijde waar de tumor zich bevindt, kan worden waargenomen. De groei van de tumormassa kan tevens leiden tot verplaatsing van het neusseptum evenals het optillen van de neusrug. Een scheve neus en een bolle neusrug zijn het zichtbare gevolg (14). De conchae van de aangetaste neusholtes atrofiëren onder de druk van de tumormassa.

HISTOPATHOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN VAN ZEEFBEENTUMOREN DOOR ENTV

De tumor veroorzaakt door ENTV is een adenocarcinoom met laag maligne kenmerken. De tumor infiltreert in

omliggende weefsels en zorgt zo voor obstructie van de voorste luchtwegen. De tumor metastaseert niet of vrijwel niet naar andere organen. Tumorcellen zijn doorgaans goed gedifferentieerd en produceren mucus, vertonen slechts geringe cel- en kernpleiomorfie en er is in de laesie slechts een enkele mitosefiguur aanwezig (7).

BEVESTIGINGSDIAGNOSTIEK

Op basis van histopathologisch onderzoek kan een waarschijnlijkheidsdiagnose worden uitgesproken. De definitieve diagnose wordt gesteld door het Moredun Research Institute (MRI) in Edinburg, Schotland. De gouden standaard is het uitvoeren van een immunohistochemische test met primaire antilichamen tegen het jaagsiektevirus, die kruisreactie vertoont met verwante bètaretrovirussen, waardoor deze test ook bij verdenking van ENTV-1 ingezet kan worden (6, 16).

IMPACT NEDERLANDSE SCHAPENSECTOR

Het ontbreken van regelgeving voor bètaretrovirussen maakt het lastig goed zicht te houden op deze aandoeningen in Nederland en verspreiding te voorkomen. Preventie van introductie en verdere verspreiding van bètaretrovirussen is van groot belang. Omdat jaagsiekte en ENTV voorkomen in landen waarvandaan met regelmaat schapen worden geïmporteerd, is het belangrijk dat schapenhouders zich bewust zijn van de risico's en minimaal informeren naar het voorkomen van dergelijke aandoeningen in het koppel waaruit ze schapen importeren. Omdat vroegdiagnostiek bij het levende dier onmogelijk is, moet men alert zijn op passende kliniek voor beide aandoeningen en vermoedens opvolgen door middel van pathologisch onderzoek.

DANKWOORD

De auteurs bedanken het Moredun Research Institute Edinburg (Schotland) en in het bijzonder Chris Cousens voor het uitvoeren van de bevestigingsdiagnostiek. Daarnaast worden de collega's bij GD bedankt voor het meedenken in de beschreven casussen.

Referenties

Kijk voor de referenties bij dit artikel op de TvD-website.