Erkrankungen durch verotoxinbildende Escherichia coli beim Menschen = Verotoxin-producing Escherichia coli in human disease

Autor(en): **Hassink, Ralph Ingo / Truttmann, Anita Carmen / Essers, Bettina**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène**

Band (Jahr): **88 (1997)**

Heft 6

PDF erstellt am: **25.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-982341

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg. 88, 650–657 (1997)

Erkrankungen durch verotoxinbildende *Escherichia coli* beim Menschen*

Verotoxin-producing *Escherichia coli* in Human Disease

Key words: Diarrhea, Hemolytic uremic syndrome, Renal failure, Verotoxin-producing *Escherichia coli*

Ralph Ingo Hassink, Anita Carmen Truttmann, Bettina Essers und *Mario Giovanni Bianchetti*
Medizinische Universitätskinderklinik, Inselspital, Bern

Einleitung

Beim Menschen werden verotoxinbildende *Escherichia coli* einerseits mit blutigen oder unblutigen Durchfällen (2–5, 10, 12), andererseits mit dem hämolytisch-urämischen Syndrom assoziiert (7, 8, 13, 14). Dies soll im folgenden aufgrund der Literatur und der Erfahrungen an der Medizinischen Universitätskinderklinik Bern dokumentiert werden (6, 7, 9, 11).

Verotoxinbildende *Escherichia coli* und Diarrhö

Klinik

Verotoxinbildende *Escherichia coli* können wässerige Durchfälle verursachen. Noch typischer für diesen Erreger sind jedoch blutige Durchfälle. Nach einer Inkubation von 3–9 Tagen treten im klassischen Fall wässerige Durchfälle auf, die 24 bis 48 Stunden später in blutige Durchfälle übergehen. Dabei treten starke Bauchschmerzen auf. Die Körpertemperatur ist im allgemeinen leicht oder nicht erhöht. Recht charakteristisch sind auch Erbrechen und eine Leukozytose mit

* Vortrag gehalten am Symposium «Enterohämorrhagische *E. coli* in Lebensmitteln» der Schweizerischen Gesellschaft für Mikrobiologie, Universität Zürich-Irchel, 16. Oktober 1997

Linksverschiebung im Blutbild (Tabelle 1). Vor allem bei schweren Fällen gehen die Durchfälle mit einer starken entzündlichen Verdickung der Dickdarmwand einher, die sich auch sonographisch erfassen lässt (2–5, 10, 12). Intestinale Komplikationen wie eine meist ileocoekale Invagination oder ein toxisches Megacolon kommen gelegentlich, besonders aber im Kindesalter vor. Die Rolle der verotoxinbildenden *Escherichia coli* in der Entstehung von akuten, infektiösen Durchfallerkrankungen ist seit zirka 15 Jahren bekannt. Damals traten in Michigan und Oregon schwere Durchfälle bei zirka 50 Menschen nach Einnahme von Hamburgern auf, die mit verotoxinbildenden *Escherichia coli* Typ O157:H7 kontaminiert waren. Über weitere Ausbrüche wurde in der Folge mehrmals berichtet (2–5, 10, 12).

Tabelle 1. Verotoxinbildende E. coli und Diarrhö

	Häufigkeit
Fieber	+
Wässerige Durchfälle	+
Blutige Durchfälle	+++
Bauchschmerzen	++/+++
Erbrechen	++
Leukozytose, Linksverschiebung	++

+ = gelegentlich; ++ = häufig; +++ = sehr häufig

Erfahrungen in Bern

In der Schweiz wurde bis heute kein Ausbruch beschrieben. Von Oktober 1990 bis September 1994 wurden 312 Kinder mit einer akuten Diarrhö an der Universitätskinderklinik Bern hospitalisiert. Bei allen 312 Patienten, 175 Knaben und 137 Mädchen im Alter zwischen 5 Wochen und 13 Jahren (Median 18 Monate) wurde Stuhl für klassische und nicht klassische Erreger untersucht: Rotavirus, Salmonellen, Campylobacter, Shigellen, Cryptosporidien, Lamblien, enteropathogene *Escherichia coli*, enterotoxische *Escherichia coli* und verotoxinbildende *Escherichia coli*. Ein pathologischer mikrobiologischer Befund lag bei 166 Patienten (53%) vor (Tabelle 2). Verotoxinbildende *Escherichia coli* konnten nur bei 5 Kindern nachgewiesen werden. Im Vergleich zu den Patienten mit anderen Erregern sind für die 5 Patienten charakteristisch: blutige Durchfälle, Bauchschmerzen, das junge Alter (Median von 8 Monaten), das häufige Vorkommen einer Leukozytose oder einer Linksverschiebung und die nur mässige Erhöhung der Körpertemperatur.

Behandlung

Die Therapie dieser im allgemeinen selbstlimitierenden intestinalen Infektion besteht in Erhaltung des Wasser-Elektrolyt-Haushaltes und der Entlastung und

Tabelle 2. Klinische und stuhlmikrobiologische Befunde bei 166 Kindern mit einer akuten Diarrhö und einem pathologischen mikrobiologischen Befund im Stuhl. Bei 28 Patienten wurden zwei oder mehr Mikroorganismen nachgewiesen. Bei 146 weiteren Patienten konnten keine pathologischen Befunde nachgewiesen werden. Die Ergebnisse werden als Median und Interquartilbereich angegeben

	Rotavirus	Salmonellen	Campylobacter	Shigellen	Enteropathogene *Escherichia coli*	Enterotoxische *Escherichia coli*	Verotoxinbildende *Escherichia coli*	Areomonas	Cryptosporidion
n	75	37	24	5	13	7	5	15	15
Alter, Jahr	1,4 (0,86–2,0)	2,8 (1,4–4,3)	2,7 (0,69–7,9)	4,4 (3,1–6,3)	1,4 (0,52–3,0)	0,6 (0,43–1,4)	0,7 (0,40–1,5)	1,2 (0,55–2,0)	1,7 (1,2–2,2)
Dauer Diarrhö, Tage	5 (3–6)	8 (5–11)	5 (3–10)	3 (2–8)	5 (4–9)	11 (7–12)	4 (2–7)	6 (4–9)	8 (5–11)
Körpertemperatur*, °C	39,2 (37,9–39,2)	39,9 (39,1–40,3)	39,1 (37,8–39,3)	39,0 (38,1–39,3)	37,6 (37,4–38,4)	37,9 (37,6–38,5)	38,2 (37,7–38,9)	38,0 (37,0–39,0)	3,1 (38,3–39,3)
Blutige Durchfälle	4	17	4	4	1	0	5	3	1
Starke Bauchschmerzen	22	22	8	4	2	4	5	3	7
Erbrechen	70	33	19	4	9	6	4	9	12
Leukozyten, x 10^9/l	10,5 (8,0–14,6)	9,7 (6,7–14,1)	12,1 (9,2–14,7)	9,4 (7,0–15,2)	15,5 (12,8–17,8)	14,2 (12,9–15,1)	16,9 (13,5–22,5)	9,0 (8,0–12,5)	11,0 (8,5–16,5)
Linksverschiebung	30	26	12	4	2	1	3	4	5

* rectal oder axilläre Temperatur + 0,5 °C

Schonung des Intestinaltraktes. Eine Behandlung der akuten Diarrhö mit antimikrobiellen Substanzen wird nicht empfohlen (2–5, 10, 12).

Verotoxinbildende *Escherichia coli* und hämolytisch-urämisches Syndrom

Definition und Pathogenese

Die hämolytisch-urämischen Syndrome sind die Folge einer gestörten Interaktion zwischen den akut geschädigten renalen Endothelzellen und den zirkulierenden Zellen. Dies führt zur vermehrten Adhäsion der Thrombozyten an die Gefässwand, was eine mechanische Destruktion der Erythrozyten zur Folge hat. Histopathologisch sind recht pathognomonische glomeruläre oder vaskuläre Veränderungen nachweisbar. Die glomeruläre Veränderung besteht in einer Verdickung der Kapillarwände, welche durch eine Schwellung der subendothelialen Zone verursacht ist und sich in einem Zwischenraum zwischen den meist hypertrophierten Endothelzellen und der intakten Basalmembran äussert. Diese Anomalien führen häufig zu einem vollständigen Verschluss der Kapillarlumina, die gelegentlich Fibrinthromben enthalten. Die Gefässveränderung ist eine Schwellung der subendothelialen Zone. Selten liegt auch ein Fibrinthrombus vor, der das Lumen verlegt (7, 8, 13, 14).

Klinik

Das hämolytisch-urämische Syndrom ist eine schwere Multisystemerkrankung, die mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht. Die Klinik des hämolytisch-urämischen Syndroms ist durch das gleichzeitige Auftreten einer angiopathischen Anämie, definiert als hämolytische Anämie, Fragmentozytose und Thrombozytopenie im peripheren Blutausstrich und eines akuten glomerulonephritischen Syndroms, definiert als Hämaturie, Proteinurie und Zellzylinderurie im Urinstatus, charakterisiert. Neben den erwähnten Manifestationen kommen gelegentlich zentralnervöse oder – seltener – kardiale Manifestationen vor. Im Kindesalter wird das hämolytisch-urämische Syndrom am häufigsten akut nach einer (meist blutigen) Durchfallerkrankung während der warmen Jahreszeit beobachtet. Es ist erwiesen, dass diese postdiarrhoische Form des hämolytisch-urämischen Syndroms meist die Folge einer Schädigung der renalen Endothelzellen ist, die durch Verotoxin vermittelt wird. Vermutlich tritt bei zirka 10% der Kinder mit einer Diarrhö, die durch verotoxinbildende *Escherichia coli* verursacht wird, ein hämolytisch-urämisches Syndrom auf (7, 8, 13, 14).

Ein postdiarrhoisches hämolytisch-urämisches Syndrom kann auch bei Infektionen mit Shigella dysenteriae Typ I vorkommen, da dieser Mikroorganismus ein Toxin, das Shigatoxin, produziert, das funktionell und strukturell weitgehend mit dem Verotoxin übereinstimmt. In Ländern mit hohem wirtschaftlichem Lebens-

standard wie der Schweiz spielt jedoch diese Shigella eine untergeordnete Rolle in der Entstehung des hämolytisch-urämischen Syndroms (1).

Erfahrungen in Bern

Die Klinik des wahrscheinlich verotoxinassoziierten hämolytisch-urämischen Syndroms wird aufgrund der Erfahrungen der Universitätskinderklinik im Zeitraum zwischen Juni 1990 und März 1997 mit 27 Fällen dargelegt (9). Vierundzwanzig Fälle mit Durchfällen bis eine Woche vor dem hämolytisch-urämischen Syndrom wurden als postdiarrhoisch bezeichnet. Die Vorgeschichte und der Verlauf bei den 24 Patienten werden in der Tabelle 3 dargestellt. Bei 11 Patienten wurden verotoxinproduzierende *Escherichia coli* im asservierten Stuhl nachgewiesen. In zwei Familien, welche in der Landwirtschaft tätig sind, trat das hämolytisch-urämische Syndrom gleichzeitig bei jeweils zwei Geschwistern auf. Verotoxin wurde dabei nur im Stuhl von jeweils einem der beiden Kinder nachgewiesen. In diesen beiden Familien wurde das Verotoxin auch im asservierten Kuhmist gefunden.

Tabelle 3. Verlauf und Vorgeschichte bei 24 pädiatrischen Patienten mit einem postdiarrhoischen hämolytisch-urämischen Syndrom. Die Ergebnisse werden als Median und Extreme beziehungsweise als relative Häufigkeit angegeben

n	24
Alter, Jahr	0,5–1,3–7,5
Geschlecht, weiblich : männlich	19:5
blutige Durchfälle	18
Familien mit 2 Fällen gleichzeitig	2
Niereninsuffizienz*	13
nicht dialysebedürftig	6
dialysebedürftig	7
Intestinale Komplikationen	5
Darminvagination	2
Rektalprolaps	4
Zerebrale Komplikationen	6
Krämpfe	6
Neurologische Ausfälle	2
Kardiomyopathie	2
Exitus	3
Stuhlmikrobiologie	11
Verotoxinbildende *Escherichia coli*	1
Shigatoxinbildende Shigella dysenteriae Typ 1	

* Kreatininschwankung im Blut 50 µmol/l oder mehr

Im Darm von gesundem Grossvieh sind wiederholt verotoxinbildende *Escherichia coli* nachgewiesen worden. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zeigten unsere 24 Kinder mit hämolytisch-urämischem Syndrom ein gehäuftes Vorkommen von Faktoren wie Wohnort in ländlicher Umgebung mit Viehwirtschaft, Eltern Landwirte, kürzlich erfolgter Aufenthalt im Stall oder Kontakt mit Kuhmist oder Kuhjauche und in wenigen Fällen Konsum von roher Milch. Letztgenannte Beobachtungen weisen auf die grosse Rolle von verotoxinbildenden *Escherichia coli* bovinen Ursprungs bei der Entstehung des postdiarrhoischen hämolytisch-urämischen Syndroms. Für diese Hypothese sprechen ebenfalls die erwähnten «familiären» Fälle, wo Verotoxin sowohl im Stuhl erkrankter Menschen als auch in den tierischen Fäzes nachgewiesen wurde. Unsere Beobachtungen stimmen mit Daten aus Argentinien, Nordamerika und England überein, wo die postdiarrhoische Form des hämolytisch-urämischen Syndroms häufiger in der ländlichen als in der städtischen Bevölkerung vorkommt.

Bei einem 10 Monate alten Mädchen mit einem schweren vesicoureteralen Reflux (11) und einem 5 Wochen alten Knaben mit einem ausgeprägten Megaureter trat ein hämolytisch-urämisches Syndrom im Rahmen einer schweren Harnwegsinfektion auf. Im Urin, jedoch nicht im Stuhl, wurden verotoxinbildende *Escherichia coli* nachgewiesen. Diese merkwürdige Beobachtung und eine retrospektive Analyse unserer Erfahrungen (6) weisen darauf hin, dass auch harnpathogene Colistämme möglicherweise in der Lage sind, Verotoxin zu bilden und damit ein hämolytisch-urämisches Syndrom auszulösen.

Behandlung

Das postdiarrhoische hämolytisch-urämische Syndrom ist tendentiell eine selbstlimitierende Erkrankung. Die symptomatische Behandlung ist aufwendig und soll in einem Zentrum mit diesbezüglicher Erfahrung erfolgen. Im Vordergrund stehen die Behandlung der akuten Niereninsuffizienz (Peritonealdialyse, seltener Hämodialyse), der arteriellen Hypertonie und der gelegentlich sehr schweren Anämie (Transfusionen sind jedoch nur bei einem Hämoglobin von weniger als 50 g/l indiziert). Thrombozytentransfusionen sind nicht indiziert. «Fresh frozen plasma» oder Immunglobuline, hochdosiertes Vitamin E, die Heparinisierung oder die Fibrinolyse beeinflussen den Krankheitsverlauf beim postdiarrhoischen hämolytisch-urämischen Syndrom nicht positiv. Auch eine Behandlung mit antimikrobiellen Substanzen wird nicht empfohlen. Medikamente, die die Darmperistaltik bremsen, können den Verlauf der Erkrankung ungünstig beeinflussen (8, 13, 14).

Schlussfolgerung

Verotoxinbildende *Escherichia coli* können beim Menschen einerseits eine unblutige und vor allem eine blutige akute Durchfallerkrankung (2–5, 10, 12), andererseits das hämolytisch-urämische Syndrom (7, 8, 13, 14) verursachen. Die Behand-

lung ist rein symptomatisch und erfolgt häufig in spezialisierten Zentren. Einfache hygienische Massnahmen wie Händewaschen, Milchpasteurisierung und ausreichendes Kochen des Rindfleisches würden wahrscheinlich die Inzidenz dieser Erkrankung senken (2–5, 9, 10, 12).

Zusammenfassung

Beim Menschen werden verotoxinbildende *Escherichia coli* mit akuten Durchfällen und mit den postdiarrhoischen Formen des hämolytisch-urämischen Syndroms assoziiert. Die Rolle der verotoxinbildenden *Escherichia coli* in der Entstehung einer akuten Durchfallerkrankung ist wohl bekannt. Nach einer Inkubation von 3–9 Tagen treten wässerige und später blutige Durchfälle auf, die mit starken Bauchschmerzen einhergehen. Die Körpertemperatur ist im allgemeinen leicht erhöht. Recht charakteristisch sind auch Erbrechen und eine Leukozytose mit einer Linksverschiebung im Blutbild.

Das hämolytisch-urämische Syndrom ist die Folge einer gestörten Interaktion zwischen den akut geschädigten renalen Endothelzellen und den zirkulierenden Zellen. Die Klinik schliesst eine angiopathische Anämie (hämolytische Anämie, Fragmentozytose und Thrombozytopenie im Blutausstrich) und ein glomerulonephritisches Syndrom (Protein, Erythrozyten und Erythrozytenzylinder im Urin) ein. Es ist erwiesen, dass ein hämolytisch-urämisches Syndrom häufig Folge einer Schädigung der renalen Endothelzellen ist, die durch Verotoxin vermittelt wird.

Résumé

Les colibacilles producteurs de vérotoxines sont impliqués dans la pathogénie de syndromes diarrhéiques et dans celle de certains syndromes hémolytiques et urémiques. Le syndrome diarrhéique est caractérisé par l'apparition soudaine de douleurs abdominales sévères à type de crampes, suivies d'une diarrhée aqueuse qui, ensuite, devient sanglante. Les diarrhées peuvent être accompagnées de vomissements et d'une fièvre modérée. La période d'incubation varie entre 3 et 9 jours. Le syndrome hémolytique et urémique, la première cause d'insuffisance rénale aiguë du nourrisson et de l'enfant, est caractérisé par une triade typique: anémie hémolytique microangiopathique avec thrombocytopénie et insuffisance rénale glomérulonéphritique aiguë. La cause du syndrome hémolytique et urémique avec diarrhées prodromique a été attribuée aux vérotoxines. Les toxines produites par les colibacilles seraient à l'origine de lésions vasculaires endothéliales prédominant au niveau rénal et induisant le syndrome hémolytique et urémique.

Summary

Verotoxin producing *Escherichia coli* is now recognized as an important etiologic agent of both acute watery and bloody diarrhea. The incubation period is 3 to 9 days. Nonbloody diarrhea mostly precedes bloody diarrhea by one day or two. Cramping and abdominal pain are very frequent. Fever is rather rare, the white blood cell count is elevated and accompanied by a left shift. Diarrhea due to verotoxin producing *Escherichia coli* is sometimes complicated by intussusception or toxic megacolon. Approximately 10% of patients with diarrhea caused

by verotoxin producing *Escherichia coli* develop hemolytic-uremic syndrome. The features of this systemic disease include angiopathic anemia, thrombocytopenia and acute glomerulonephritic renal failure. The primary event in pathogenesis of the syndrome appears to be renal endothel cell injury caused directly by verotoxin.

Literatur

1. *Bennish, M.L.:* Potentially lethal complications of shigellosis. Rev. Infect. Dis. **13** (Suppl. 4P), 319–324 (1991).
2. *Bonadio, W.A.:* Acute infectious enteritis in children. Em. Med. Clin. North Am. **13**, 457–472 (1995).
3. *Cantey, R.J.: Escherichia coli* diarrhea. Gastroenterol. Clin. North Am. **22**, 609–622 (1993).
4. *Dellert, S.F.* and *Cohen, M.B.:* Diarrheal disease. Established pathogens, new pathogens, and progress in vaccine development. Gastroenterol. Clin. North Am. **23**, 637–654 (1994).
5. *Echeverria, P., Savarino, S.J.* and *Yamamoto, T.: Escherichia coli* diarrhoea. Baill. Clin. Gastroenterol. **7**, 1993; 7: 243–262 (1993).
6. *Hassink, R.I., Zeerleder, S.S., Truttmann, A.C.* and *Bianchetti, M.G.:* Hemolytic-uremic syndrome after *Escherichia coli* urinary tract infection. Pediatr. Infect. Dis. J. **16**, 828. (1997).
7. *Imoberdorf, G. Bianchetti, M.G., Rossi, E., Gugler, E.* und *Oetliker, O.H.:* Hämolytisches-urämisches Syndrom bei Kindern: Retrospektive Analyse über 19 Jahre. Schweiz. Med. Wochenschr. **123**, 1439–1444 (1993).
8. *Kaplan, B.S., Cleary, T.G.* and *Obrig, T.G.:* Recent advances in understanding the pathogenesis of the hemolytic uremic syndromes. Pediatr. Nephrol. **4**, 276–283 (1990).
9. *Kernland, K.H., Laux-End, R., Truttmann, A.C., Reymond, D.* und *Bianchetti, M.G.:* Wie wird das hämolytisch-urämische Syndrom des Kindesalters in der Schweiz erworben? Schweiz. Med. Wochenschr. **127**, 1229–1233 (1997).
10. *Leclerc, H.:* Les *Escherichia coli* responsables de diarrhés. Arch. Fr. Pédiatr. **50**, 57–67 (1993).
11. *Reymond, D., Bianchetti, M.B., Burnens, A.* and *Lior, H.:* Hemolytic-uraemic syndrome. Lancet **343**, 1042–1043 (1994).
12. *Robins-Browne, R.M.:* Enterohemorrhagic *Escherichia coli*: an emerging food-borne pasthogen with serious consequences. Med. J. Aust. **162**, 511–512 (1995).
13. *Rondeau, E.* and *Peraldi, M.N.: Escherichia coli* and the hemolytic-uremic syndrome. N. Engl. J. Med. **335**, 660–662 (1996).
14. *Siegler, R.L.:* Hemolytic uremic syndrome in children. Curr. Opin. Pediatr. **7**, 159–163 (1995).

PD Dr. Mario Giovanni Bianchetti
Universitätskinderklinik
Inselspital
CH-3010 Bern