

## LA CLAMIDIOSIS EN CUNICULTURA

---

---

(Resumen de la comunicación)

por Andrés Blanco Loizelier,  
D.V.M.,  
Jefe Departamento de Higiene y Sanidad Animal,  
Instituto Nacional de Investigaciones Agrarias,  
Embajadores, 68  
Madrid - 12.

La infección clamidial del conejo origina un proceso sub-clínico persistente, durante el cual se pueden desencadenar diversos síndromes de acuerdo con la intensidad de las reacciones tisulares en algunos órganos, con la posible intervención de complejos mecanismos inmuno-patológicos.

Durante la infección se registra neumonitis, hepatitis y glomerulonefritis, acompañados de linfocitosis y una acusada activación de los lisosomas.

En los conejos que padecen una infección clamidial, se comprueba la presencia de anticuerpos, anti-PLT criolabiles, poder anti-complementario de los sueros, imágenes de fluorescencia positiva de los glomerulos renales frente a conjugados anti-IgG y fracción C-3 del complemento, que sugieren la presencia de inmuno-complejos circulantes.

Estas investigaciones hacen pensar en la intervención de mecanismos de inmunidad humoral y celular en el control de la infección clamidial, que al mismo tiempo serían también responsables de algunos cuadros patológicos registrados durante su curso.

## LA CLAMIDIOSIS EN CUNICULTURA

Andres Blanco Loizelier

C/. Embajadores, nº 68. MADRID - 12

### INTRODUCCION

Con relativa frecuencia, los cunicultores españoles nos han denunciado la aparición, en sus conejos, de distintos procesos cuya etiología deseaban determinar para tomar medidas para su control.

Los síndromes desencadenados, por orden de mayor a menor frecuencia, consistían en: muerte de gazapos recién nacidos, neumonías, diarrea, meningo-encefalitis, muerte súbita, metritis, aborto e infertilidad.

En el transcurso de este último decenio se han diagnosticado 35 focos de Clamidiosis en conejares distribuidos por todo el país, incluidas las Islas Baleares y Canarias.

Tenemos la evidencia de la existencia de infecciones clamidiales en los conejos de campo y sospechamos que pueden constituir un reservorio de la infección y fuente de contagio para otras especies animales.

La demostración laboratorial de la intervención de clamidias en la mayoría de los síndromes citados, completado con el estudio experimental, han permitido reconstruir las secuencias de la infección clamidial en esta especie animal.

La infección clamidial del conejo puede dar lugar a una enfermedad generalizada, con variada sintomatología, o provocar una infección subclínica persistente con la posible intervención de complejos mecanismos inmunitarios muy similares a los que tienen lugar en las llamadas "infecciones a virus lentos".

Con este artículo se pretende informar sobre diversos aspectos de la clamidiosis del conejo, como punto de partida para futuras investigaciones sobre la patogénesis de esta infección.

## SINTOMATOLOGIA Y LESIONES

Información clínica.- La infección clamidial del conejo puede dar origen a una enfermedad generalizada, con variada sintomatología, según el órgano más afectado (neumonía, aborto, diarrea) o dar lugar a una infección generalizada subclínica persistente.

En la infección clamidial persistente del conejo, se pueden distinguir dos fases: una primera fase clínica que se produce tras un periodo de incubación de 3 a 8 días, según la dosis, virulencia y vía de inoculación, iniciándose un periodo febril (41° - 41'5°C) de 3 a 4 días de duración tras de los cuales se produce febrícula que se mantiene durante el curso de la infección. Coincidiendo con la elevación térmica se producen alteraciones en los polinucleares neutrófilos, con aparición de corpúsculos basófilos en su citoplasma y una discreta neutrofilia. Durante el periodo febril existe Clamidemia y es fácil la recuperación de la clamidia infectante a partir de la sangre circulante. Durante este periodo y precisamente en el momento de declinación de la fiebre, se produce la muerte súbita accidental de alguno de los animales infectados, acompañada de otros signos clínicos como anemia y diarrea. La mayoría de los animales no exteriorizan signo alguno de infección, conservan el apetito y el único indicio registrable es el de una ligera febrícula. La duración de esta fase es de 2 a 3 semanas.

A partir de este momento y en perfecta continuidad se produce lo que podemos considerar como la segunda fase de la infección. Esta infección es persistente, en experiencias experimentales controladas de 8 a 10 meses, pero que por observaciones de campo, consideramos que pueda durar durante toda la vida del animal. Este periodo de la infección es sub-clínico, al iniciarse se producen cambios en la sangre circulante, cambios que se traducen por linfocitosis, aparición de anticuerpos fijadores del complemento anti-PLT y, casi simultáneamente, los sueros muestran poder anticomplementario. Este poder anticomplementario se mantiene a lo largo de todo el curso de la infección, im-

posibilitando una interpretación correcta de las reacciones de

fijación del complemento. En los animales sacrificados se registran lesiones anatómicas de neumonitis, hepatitis y glomerulo-nefritis. Durante este periodo existen muchas dificultades para el aislamiento de las clamidias, tanto por hemocultivo como a partir de los organos lesionados, como si en el material inoculado existieran sustancias frenadoras o inhibidoras de la multiplicación de las clamidias, o se tratara de clamidias de muy baja virulencia (no letales).

La enfermedad natural exteriorizada por distintos síndromes como neumonía, aborto, diarrea, produce una baja mortalidad, casi siempre inferior al 5% de los efectivos, no obstante se han registrado focos activos donde el porcentaje de letalidad ha sido inferior y ha alcanzado el 50 y 60% de los componentes del efectivo afectado. Hay que señalar que con gran frecuencia existen infecciones bacterianas asociadas, particularmente en la forma neumónica, que agravan las consecuencias de la infección clamidial primaria.

La infección persistente subclínica cursa, generalmente, sin mortalidad, sin embargo, admitimos la posibilidad de que bajo situaciones de "stress" se produzca una activación de la infección con el desencadenamiento de un proceso clínico — mortal agudo que corresponde, generalmente a un estado toxémico por la posible intervención de mecanismos inmunopatológicos.

En los conejos que padecen la infección clamidial persistente se comprueban fenómenos de hipersensibilidad, como la muerte súbita por "shock" cuando se inocula material antigénico por vía intravenosa o reacciones cutáneas eritomasas tardías ante la inoculación intradérmica de antígenos clamidiales.

Desconocemos el mecanismo de contagio de la enfermedad natural pero la clamidemia permitiría la transmisión de la infección por la picadura de insectos (pulgas, garrapatas, mosquitos, etc.) y la localización pulmonar, intestinal o renal facilitaría el contagio por vía respiratoria o digestiva.

Es curioso destacar que tenemos información de la persistencia de la infección en conejares durante años (2 y 3 años), mientras que en otros, salvo el desencadenamiento clínico

co y fugaz de uno de los mencionados síndromes; se silencia la enfermedad definitivamente.

La existencia de infecciones clamidiales persistentes favorecerían la intervención secundaria de infecciones bacterianas o infestaciones parasitarias.

Sospechamos que las infecciones clamidiales del conejo están mucho más difundidas que lo que las declaraciones de los cunicultores parecen indicar.

Se ha comprobado la presencia de infecciones clamidiales en conejos de campo (Blanco y col. 1.977), en áreas de presentación de clamidiosis caprina, en su forma encefálica — (encefalomielitis clamidial caprina). Esta observación sugiere la posibilidad de que el conejo pueda constituir un reservorio natural de la infección y pueda ser origen de contagio de otras especies animales. Se ha comprobado que las garrapatas recogidas sobre animales infectados eran portadores de clamidias, pero desconocemos la importancia de su posible papel como vector.

Se ha observado, tanto en la infección natural como experimental la caída de orejas, que da a los conejos un aspecto de perros "spaniel".

En los estudios hematológicos se ha comprobado que el número de leucocitos circulantes en los conejos jóvenes — (1 a 2 meses de edad) oscila alrededor de 6.000 a 8.000 con ligero predominio de número de linfocitos sobre el de los polinucleares neutrófilos. Estos datos se corresponden con los valores medios registrados por PUZON y JEWELL (1.973). Durante las fases avanzadas de la infección clamidial persistente existe linfocitosis, registrándose cifras de 7 a 16.000 leucocitos de los cuales el 80% corresponden a los linfocitos.

Los conejos, en general, soportan la infección clamidial persistente sin exteriorizar signos clínicos, ni retraso en su desarrollo, no obstante en situaciones de "stress" se puede desencadenar un episodio clínico cuya sintomatología varía según el órgano de activación de la infección y la situación inmunológica del animal.

Las lesiones anatómicas son poco acusadas, en ocasiones el hígado se muestra friable, decolorado o ligeramente aumentado de tamaño. En el pulmón hay signos de una neumonía o bronconeumonía, particularmente en los casos de complicación bacteriana. En el intestino hay signos evidentes de enteritis a nivel de sus distintos tramos, tanto en el intestino delgado como en el grueso.

El estudio histológico ha confirmado la existencia de neumonitis, hepatitis y glomerulonefritis. La neumonitis se caracteriza por edema y engrosamiento de los tabiques alveolares y la presencia de abundantes infiltrados linfocitarios peribronquiales. En el hígado existe congestión y dilatación de los sinusoides, infiltrados linfocitarios, tumefacción de las células epiteliales de los conductos biliares y ligera reacción fibrosa en torno a los espacios porta.

En el riñón se comprueba una glomerulonefritis con infiltrados linfocitarios entre los tubos renales e hiperplasia de las células epiteliales de los tubos contorneados.

En la forma encefálica se registran lesiones de meningoencefalitis con fenómenos de satelitismo, hiperplasia de endotelios vasculares, presencia de discretos infiltrados linfocitarios y hemorragias a nivel de los capilares sanguíneos del cerebro y cerebelo.

Como lesiones complementarias, se ha comprobado degeneración del miocardio con lesiones histológicas claras de degeneración hialina de las fibras musculares.

#### DISCUSION

La infección clamidial del conejo puede dar origen a una enfermedad generalizada, con una sintomatología dominada por la intensidad de las reacciones tisulares en algunos órganos (neumonía, aborto, diarrea) o dar lugar a una infección persistente generalizada y subclínica, durante la cual es probable la intervención de complejos mecanismos inmunopatológicos.

Desconocemos, por el momento, si este distinto comportamiento del conejo se debe a diferencias de virulencia de la clamidia infectante o a la intervención de un factor o factores condicionantes en el huesped.

Admitimos la posibilidad de que en el curso de la infección persistente y bajo situaciones de "stress" se produzca una activación de la infección y el desencadenamiento de un proceso tóxico más o menos agudo según la especial situación inmunológica del huesped.

La formación de anticuerpos anticlamidiales criolábiles a 4°C, el poder anticomplementario de los sueros, la presencia de glomerulonefritis con imágenes de fluorescencia glomerular frente a conjugados anti IgG y la fracción C-3 del complemento, sugieren la existencia de inmunocomplejos circulantes y su retención a nivel del glomérulo y, probablemente, también del plexo coroideo. Parece, por lo tanto, que nos encontramos frente a una infección similar a las llamadas "infecciones a virus lentos" como el Lupus eritomatoso sistémico humano (GYORKEY 1.969) y la enfermedad Aleutiana del visón (HERMAN y col. 1976).

Durante la infección clamidial se producen alteraciones morfológicas de los lisosomas. Estas alteraciones son — particularmente visibles en los leucocitos polinucleares neutrófilos durante la primera fase de la infección. Esta activación de los lisosomas parece producirse también en las células hepáticas y ciertas células epiteliales (del riñón y del plexo coroideo),

Estas alteraciones morfológicas de los granulocitos van acompañadas de una disminución de la capacidad fagocitaria que explicaría la frecuente colonización bacteriana de los tejidos.

Estas alteraciones morfológicas corpusculares tienen analogías con las descritas en el síndrome de CHEDIAC-HIGASHI - (PADGETT, 1.968), enfermedad que padece el hombre y diversas especies animales que se caracteriza por la presencia de granulaciones anormales en los polinucleares neutrófilos tanto circulantes como de la médula osea. Los lisosomas leucocitarios de

los conejos con clamidiosis, presentan formaciones cristaloides análogas a las descritas en el citado síndrome.

Las alteraciones de los lisosomas de los granulocitos y su degranulación tiene lugar particularmente durante la primera fase de la infección coincidiendo con la clamidemia, — consideramos que estas alteraciones son consecuencia de la acción irritativa producida por alguna sustancia directamente relacionada con las clamidias (leucocidina?).

Es de destacar que TODD y STOZZ (1.975) han comprobado experimentalmente en cultivos celulares, la activación de los lisosomas en las células infectadas con clamidias.

Según DOUGHRI y col (1.97 ) los leucocitos polinucleares neutrófilos tendrían un gran tropismo para las clamidias muertas o degeneradas y es casi constante su presencia en torno a las a las células infectadas, pero es raro comprobar la presencia de clamidias fagocitarias.

Nos llama la atención el hecho de que el conejo, que es un animal con gran capacidad para la producción de anticuerpos humorales, sea tan parco en su respuesta frente a las clamidias, Siendo las células plasmáticas responsables de la elaboración de los anticuerpos y al mismo tiempo encargadas de la destrucción de las clamidias, puede establecerse una cierta competencia entre ambas actividades.

La dificultad de comprobación de anticuerpos fijadores del complemento anti-clamidiales durante la 2ª fase de la infección, parece indicar que el estímulo antigénico, aunque continuado, es relativamente débil y que los anticuerpos inmediatamente de su formación se combinan formando inmuno complejos. Estos inmuno complejos serían eliminados, en su mayor parte, por los polinucleares neutrófilos y eosinófilos, pero la baja capacidad fagocitaria de los mismos permitiría que algunos pasaran a ser retenidos en el glomerulo renal y el plexo coroideo. La fijación del complemento sobre estos complejos desencadenaría un proceso inflamatorio responsable de las glomerulo-nefritis y encefalitis.

Durante la infección clamidial se producen lesiones anatómicas en distintos órganos, como neumonitis, hepatitis y - glomerulonefritis. Estas alteraciones parenquimatosas podrían ser debidas: a) lesiones provocadas por la infección en los endotelios vasculares, b) la formación de inmunocomplejos, c) a la actividad de enzimas lisosomales.

Las lesiones hepáticas son muy similares a las registradas en la hepatitis sérica del caballo (JUBB y KENNEDY, 1963) y en la clamidiosis equina (SANCHEZ BOTIJA, 1.971).

Las lesiones renales coinciden con las registradas - en el lupus eritematoso sistémico humano, (GYORKEY, 1.969), la enfermedad Aleutiana del visón (HERMAN y col. 1.975) y la clamidiosis equina (SANCHEZ BOTIJA, 1.971).

Recientemente se han comprobado (BLANCO y col. 1.977) infecciones clamidiales activas en el plexo coroideo de cabras y caballos en procesos catalogados como encefalomiелitis y hepatoencefalitis clamidial respectivamente.

A la vista de estos antecedentes podríamos esquematizar la patogénesis de los diversos síndromes de la siguiente forma:

Aborto.- El aborto podría ser la consecuencia de la localización clamidial en la placenta (metritis) o consecuencia de una reacción sistemática durante la infección (fiebre, toxemia).

Muerte de recién nacidos.- Los repetidos intentos fallidos de aislamiento de clamidias de los gazapos recién nacidos muertos, sugieren la posibilidad de que su muerte no sea debida a una clamidemia sino a un proceso tóxico ligado a la infección clamidial de la madre, que produciría una activación lisosomal masiva en las células del recién nacido. Esta hipótesis se basa en las llamativas alteraciones morfológicas de los lisosomas celulares, particularmente en los granulocitos y sus formas precursoras (promielocitos) y en los hepatocitos de los gazapos afectados.

Neumonía.- La neumonitis que se registra durante la infección clamidial puede ser debida a la localización de la infección en

los endotelios vasculares del pulmón. Esta neumonitis permitiría la contribución secundaria de bacterias como el Grynebacterium pyogenes, la Pasteurella haemolitica o multocida y su transformación en una neumonía lobar o bronconeumonía.

Hepatitis.- La hepatitis pudiera ser debida a las lesiones endoteliales a nivel de los sinusoides hepáticos (células de Kupffer) con atracción de leucocitos polinucleares neutrófilos y el desencadenamiento de un proceso inflamatorio. La activación de los lisosomas hepáticos y la formación de autofagosomas podrían ser debidos a la acción irritativa primaria, tóxica de las propias clamidias o a la anoxia tisular a consecuencia de las lesiones en los endotelios vasculares. Si como sospechamos la infección clamidial interesa a las células de Kupffer, su movilización y la de los histiocitos de los espacios porta podrían ser responsables de las alteraciones registradas en este organo.

Glomerulonefritis.- Es muy probable que la glomerulonefritis sea la consecuencia de la retención de inmunocomplejos circulantes. Las imágenes detectadas por inmunofluorescencia frente a conjugados anti IgG y C-3 demuestran la presencia de depósitos granulares de localización irregular, a lo largo de la pared de los capilares glomerulares y tubos contorneados.

Meningoencefalitis.- La meningoencefalitis podría obedecer a la localización de la infección en ciertas estructuras del sistema nervioso. El plexo coroideo retiene, como el glomerulo renal, los inmunocomplejos circulantes. La retención de estos inmunocomplejos activados por la acción del complemento, podrían dar origen a un proceso local inflamatorio, con aumento de la permeabilidad, edema y hemorragias. La atracción leucocitaria y los fenomenos que ello acarrea podría dar facilidades para el anidamiento de la infección y su posible extensión por continuidad a las meninges.

Muerte súbita.- Las lesiones de glomerulonefritis o de hepatitis permiten sospechar que la causa de la muerte súbita de algunos animales sea debida a un ataque de uremia o una insuficiencia hepática.

Fiebre.- Es curioso señalar que en algunos efectivos ha sido el único signo de la existencia de una infección en los conejos. El seguimiento de la misma durante tres años, completado con los estudios experimentales han permitido comprobar fases fébriles netas en la iniciación de la infección (con clamidemia) seguidos - de febrícula que perdura durante el curso de la infección.

## RESUMEN

La infección clamidial del conejo puede originar una enfermedad generalizada de variada sintomatología, o una infección persistente subclínica con posible intervención de complejos mecanismos inmunitarios.

Durante el curso de la infección persistente se registran neumonitis, hepatitis y glomerulonefritis, acompañados de linfocitosis y una acusada activación de los lisosomas.

En los conejos que padecen una infección clamidial persistente se comprueba la presencia de anticuerpos anti-PLT -criolábiles, poder anticomplementario de los sueros, imágenes de fluorescencia positiva de los glomerulos renales, frente a conjugados anti IgG y fracción C-3 del complemento, que sugieren la presencia de inmunocomplejos circulantes.

Estas investigaciones hacen pensar en la intervención de mecanismos de inmunidad humoral y celular en el control de la infección persistente, pero al mismo tiempo serian también responsables de algunos de los cuadros patológicos registrados durante su curso.

## BIBLIOGRAFIA

- BLANCO LOIZELIER, 1.971.- Infecciones por bedsonias en el conejo.  
Rev. del P.B.A. 299-362.
- BLANCO LOIZELIER, 1.977.- Clamidiosis caprina: encefalomiелitis clamidial caprina.  
Anales del I.N.I.A. Serie: Higiene y Sanidad Animal.  
(en prensa).
- BLANCO y col. 1.975.- Ultraestructura de un agente de tipo clamidial en infecciones equinas.  
Anales del I.N.I.A. Serie: Higiene y Sanidad Animal.  
2. 57-89.
- DOUGHRI et al. 1.973.- Host cell range of chlamydial infection - in the neonatal bovine gut.  
J. Comp. Path. 83. 107-114.
- FLATT and DUNGWORTH, 1.971.- Enzootic pneumonia in rabbits. Microbiology and comparison with lesions experimentally by Pasteurella multocida and a Chlamydial agent.  
Am. J. Vet. Res. 37. 621-623.
- GYORKEY et al. 1.969.- Sytemic lupus erythematosus and myxovirus  
New Engl. G. Med. 280, 333.
- HENSON et al. 1.976.- Pathology and pathogenesis of Aleutian disease in "Slow virus disease of animals and man" -- Kimberley.
- JUBB and KENNEDY. 1.963.- Equine serum hepatitis.  
Pathology of Domestic animals 2, 198.
- PADDGETT. 1.968.- The Chediak-Higashi Syndrome.  
Advances in Vet. Scien. 240-284.

- PAGE, 1.974.- Application of an agar gel precipitin test the --  
serodiagnosis of avian Chlamydiosis 17 ThAn. Meeting  
A, Assoc. of Vet. Lab. Diagnosticians.
- PURVIS and SEWELL. 1.973.- Leucocyte counts in normal young ra-  
bbits.  
Brit. Vet. J.
- SANCHEZ BOTIJA, 1.971.- Morfologia de la Bedsoniasis equina.  
Rev. del Pat. de Biol. Anim. 15, 349-368.
- SANCHEZ BOTIJA, 1.975.- Comunicaci6n personal.
- TODD and STORZ, 1.975.- Ultrastructural cytochemical evidence for  
the activation of lysosomes in the cytotoxic effect  
of Chlamydia psittaci.  
Infection and Immunity 12, 638-646.
- ZUMPT. 1.975.- Treatment of enteric disease in rabbits.  
The Vet. Rec. 345-346.