

SIMILARIDADES CLINICOPATOLÓGICAS ENTRE PARATUBERCULOSIS Y ENFERMEDAD DE CROHN. ¿POSIBLE VÍNCULO ZONÓTICO?

CLINICAL AND PATHOLOGICAL SIMILARITIES BETWEEN PARATUBERCULOSIS AND CROHN'S DISEASE. ¿A POSSIBLE ZONOTIC LINK?

Johan Calderón¹, Zoot, Agustín Góngora O,^{*2} Ph.D.

¹Práctica Particular. ²Universidad de los Llanos, Escuela de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Grupo de Investigación en Reproducción y Genética Animal – GIRGA. Villavicencio, Colombia. *Correspondencia: agongora60@hotmail.com

Recibido: 18 de Junio de 2007; Aceptado: Marzo 13 de 2008

RESUMEN

EL artículo presenta a la luz de la literatura científica actual la asociación del *Mycobacterium avium* subespecie *paratuberculosis* con la enfermedad de Crohn, las principales similitudes clinicopatológicas. La revisión se limitó a las publicaciones contenidas en el programa *HINARI* de la WHO, en especial de Elsevier Science, Boline Internacional, Blackwell Publishing, BMJ Publishing, Lippincott Williams & Wilkins, Nature Publishing, PubMed, Springer Science y publicaciones de la Asociación Internacional para estudio de *Paratuberculosis*. Evidencias significativas apoyan un posible vínculo zoonótico entre las enfermedades. El aislamiento del *Mycobacterium avium* subespecie *paratuberculosis* en pacientes con enfermedad de Crohn desde muestras de intestino, leche, sangre periférica y nódulos linfáticos; de igual manera la respuesta inmune específica a algunos antígenos de *Mycobacterium* en pacientes con la enfermedad; aunque estos hallazgos tienen cada uno sus propias controversias. La evidencia actualmente disponible no es suficiente para validar o negar al *Mycobacterium avium* subespecie *paratuberculosis* como agente causal de por lo menos algunos casos de enfermedad de Crohn. Los estudios son inconclusos en aceptar un vínculo zoonótico dada la naturaleza multifactorial de esta enfermedad. Se requieren estudios para determinar si *Mycobacterium* es un agente espectador ó patogénico; paralelamente realizar estudios epidemiológicos a gran escala que permitan analizar la distribución geográfica y temporal de ambas enfermedades.

Palabras clave: *Mycobacterium avium* subespecie *paratuberculosis*, enfermedad de Crohn, zoonosis, paratuberculosis.

ABSTRACT

This review assesses the evidence for an association between *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (MAP) and Crohn's disease and describes the main clinical and pathological similarities. The review is limited to publications contained in the program HINARI of the WHO, especially Elsevier Science, International Bioline, Blackwell Publishing, BMJ Publishing, Lippincott Williams & Wilkins, Nature Publishing, PubMed, Springer Science and publications of the International Association for study of Paratuberculosis. Evidence supporting a link between these diseases include the isolation of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* from intestine, milk, peripheral blood and lymph nodules of Crohn's patients and the specific immune response to some *Mycobacterium* antigens in Crohn's patients. Nevertheless each of these findings is controversial. The currently available evidence is not sufficient to prove or disprove that *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* is a cause of Crohn's disease, due to the multifactorial nature of this disease, studies do not conclusively allow the acceptance of a zoonotic link. Studies are required to determine if *Mycobacterium* is only a spectator or a pathogenic agent. In addition, epidemiologic studies are required at a sufficiently large scale to permit analysis of the geographical and temporal distribution of both diseases.

Key words: *Mycobacterium avium* subespecie *paratuberculosis*, Crohn's disease, zoonotic, paratuberculosis.

INTRODUCCIÓN

La paratuberculosis y la enfermedad de Crohn (EC) son dos entidades que presentan similitudes clínicas y patológicas. La primera es una enfermedad propia de los animales en especial de los rumiantes (1); mientras que la enfermedad de Crohn es característica de los humanos. Inicialmente se creyó estaba limitada a ciertas regiones geográficas del mundo, especialmente los países del norte (2), sin embargo la tasa de infección ha aumentado considerablemente en diversos países a medida que mejoran las ayudas diagnósticas.

Aún cuando han surgido varias hipótesis sobre la etiología de la EC y los mecanismos que desencadenan la enfermedad, entre ellas la dieta, los factores ambientales, la disregulación inmune y la predisposición genética, se ha considerado *Mycobacterium avium* subespecie *paratuberculosis* (Map) como principal candidato desde el punto de vista infeccioso (3). Dada la alta prevalencia de la paratuberculosis especialmente en el ganado lechero (4), asociado a la resistencia del bacilo a la mayoría de desinfectantes (5) y a la pasterización convencional (6),

diversos países han establecido programas de control a nivel nacional (7), situación que contrasta con el caso colombiano en donde ambas enfermedades han sido poco estudiadas a pesar conocerse la presencia de la paratuberculosis desde 1913 y de la enfermedad de Crohn desde hace 6 décadas (8). El objetivo de esta revisión fue poner en conocimiento del cuerpo médico y de los veterinarios en general, información relevante que permita incentivar el estudio de ambas enfermedades.

Paratuberculosis. Es una enfermedad intestinal crónica, inflamatoria y granulomatosa que afecta especialmente los rumiantes, aunque también se ha reportado en conejos, zorros, comadrejas e incluso primates (9). Fue descrita por primera vez por Johnes y Frothingham en Alemania en 1895 en vacas que padecían diarrea persistente y mal estado general. Inicialmente la enfermedad fue considerada como una forma atípica de tuberculosis caracterizada por un engrosamiento de la mucosa intestinal y presencia de bacilos ácido resistente (Figuras 1 y 2). Mas tarde, se pudo aislar una bacteria

que se denominó *Mycobacterium enteritidis chronicae pseudotuberculosis bovis johne* (3).

Etiología. El agente etiológico es *Mycobacterium avium subespecie paratuberculosis* (anteriormente *Mycobacterium paratuberculosis*), clasificado dentro de la familia

Mycobacteriaceae, a la que pertenecen además quince especies patógenas para el hombre, entre ellas las más conocidas, *Mycobacterium tuberculosis* agente causal de la *tuberculosis*; *Mycobacterium leprae* que causa la *lepra*; *Mycobacterium bovis* causante de la *tuberculosis bovina*; *Mycobacterium ulcerans* causante de la *ulcera Buruli*; y *Mycobacterium avium* que

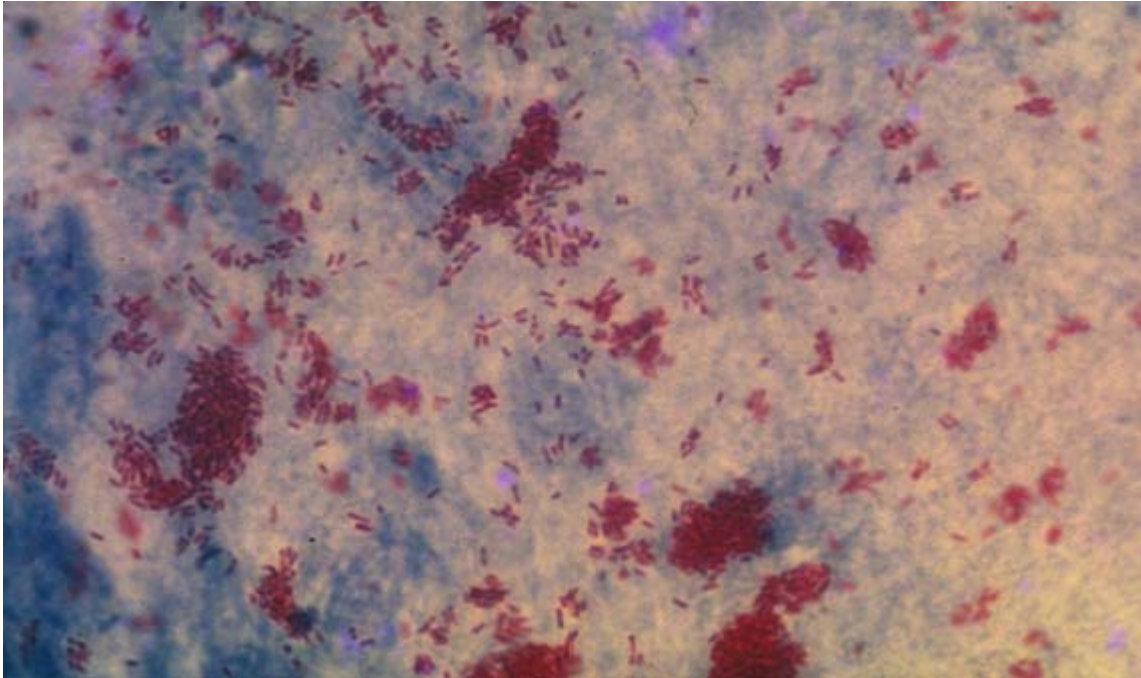


Figura 1. Presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes (*rojos*) en raspado de mucosa rectal de un bovino con *paratuberculosis*.

produce infección comúnmente en pacientes inmunosuprimidos, principalmente aquellos con VIH/SIDA (10).

Map es un bacilo aerobio gram positivo no esporoformador, con una pared celular compleja, relativamente impermeable y rica en lípidos que le confiere propiedades ácido alcohol resistente y refuerza su sobrevivencia en el medio ambiente. Su mayor constituyente es la lipoarabinomano, que es altamente inmunogénica y forma la base de los inmunoensayos ligados a enzima (ELISA) (11). Existen algunas formas de Map deficientes de pared celular llamadas esferoplastos, que no se tiñen por coloración ácido resistente (12). El Map tiene disminuida actividad quimiotáctica, resiste en gran parte la lisis química y enzimática de la fagocitosis,

por consiguiente mantienen la infección subclínica crónica (3).

Se ha pensado que la adquisición de tres secuencias de ADN le confirió propiedades patogénicas a Map; la secuencia *IS900* conformada por 14 a 18 copias que codifica para la proteína *p43*, la cual se ha demostrado ser única y específica para Map. Una extensa secuencia con bajo porcentaje de enlaces dobles G-C denominada Complejo GS, que codifica para genes responsables de la biosíntesis y modificación de fucosa en la pared celular, le da una "cubierta teflón" que le permite sobrevivir en el hospedador y evadir el reconocimiento por el sistema inmune; y una extensa región incorporada al gen *hspX* (3).

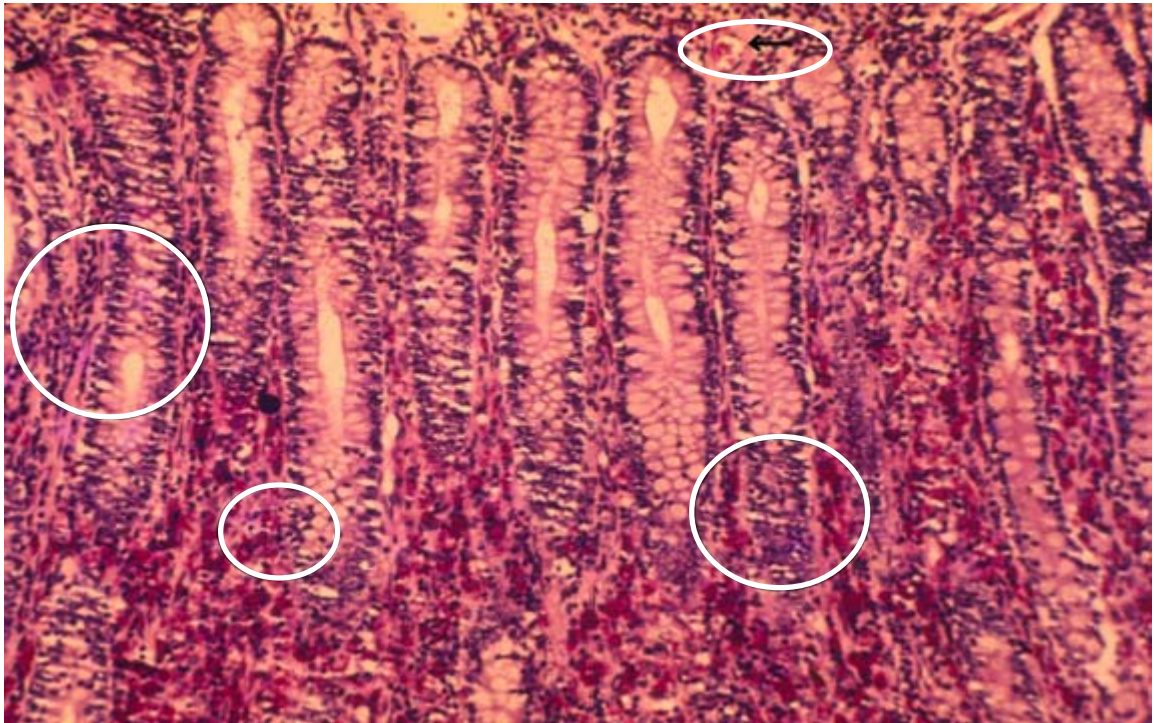


Figura 2. Microfotografía del íleon de un bovino con *paratuberculosis*; 40X. Presencia de bacilos en forma extensiva, con células granuladas presentes en bajo número (círculos) y algunos vasos congestionados (flecha).

Patogénesis. Una vez ingerido el bacilo, penetra la mucosa gastrointestinal y es fagocitado por los macrófagos, dentro de estos permanece viable y protegido de los factores humorales (13); Posteriormente hay una respuesta humoral iniciada por la liberación del bacilo desde los macrófagos moribundos, presentándose diferentes espectros inmunopatológicos dependientes de la respuesta del hospedador, tal como se describen en los hallazgos histopatológicos (14).

Presentación clínica

El periodo de incubación de la enfermedad es de 2 a 6 años, aunque algunos animales no presentan síntomas clínicos durante toda su vida (14). La enfermedad clínica se caracteriza por un estado afebril, presencia de diarrea continua, pérdida progresiva de peso que conduce a emaciación, aunque el apetito se mantiene. La diarrea crónica no responde a tratamiento, aunque en pequeños rumiantes la diarrea no es común (1).

Los animales infectados secretan grandes cantidades del bacilo en sus heces y directamente en la leche, puede ser transmitido a través de la placenta al feto y más comúnmente a través de la ruta fecal-oral (15). El Map ha sido aislado del semen de toros infectados aunque la transmisión venérea es incierta (1). La eliminación del Map no ha sido posible mediante el tratamiento con drogas antituberculosas (3); ningún tratamiento ha sido recomendado considerando su largo periodo de aplicación y los altos costos que implica (16).

Las estimaciones formales de la prevalencia de paratuberculosis son escasas, los hatos lecheros tienen incidencias más altas que los hatos de carne, debido quizás a las prácticas pecuarias intensivas. Holanda presenta la tasa de prevalencia más alta; 54.7% en hatos lecheros, mientras en Bélgica, 17.4% en hatos de carne (4). En España el 46.7% de rebaños estaban infectados con paratuberculosis (14). En Colombia no se conoce la prevalencia en las principales regiones lecheras; los estudios son tan escasos que la entidad encargada

de la sanidad animal en el país, el Instituto Colombiano Agropecuario, no la incluye en el boletín anual de las enfermedades prevalentes (17).

En Estados Unidos las pérdidas económicas para la ganadería de leche, fluctúan entre 200 y 250 millones de dólares anuales y son atribuidas a reducción en la producción, los costos de reemplazo de las vacas, costos del veterinario y de los tratamientos (18). Consecuentemente con las altas tasas epidemiológicas de la paratuberculosis, se empezó a especular de una posible relación con la EC.

En razón a las implicaciones económicas, los gobiernos de Australia, Estados Unidos y la Unión Europea, desarrollan en la actualidad programas nacionales de control de la enfermedad, cuyos objetivos incluyen: incrementar la participación del productor, extender el conocimiento sobre la paratuberculosis, mejorar la supervisión e información y desarrollar un plan rápido de erradicación (7).

Hallazgos histopatológicos

El espectro histopatológico e inmunológico depende de la respuesta del hospedador, puede ser: (I) Tuberculoide extremo (forma paucibacilar), la desarrollan aquellos animales asintomáticos con lesiones limitadas, asociados con una fuerte respuesta inmune celular y baja o nula respuesta humoral, es la más frecuente en pequeños rumiantes. (II) Paucibacilar linfocítica (forma linfocítica), propia de animales sintomáticos con lesiones difusas y ausencia o baja cantidad de Map en las lesiones, se acompaña de una fuerte respuesta celular. (III) Multibacilar no linfocítica (forma lepromatosa) la sufren animales sintomáticos con lesiones difusas, alta cantidad de Map en las lesiones, fuerte respuesta humoral y escasa respuesta celular, es la forma más común en bovinos (14).

Enfermedad de Crohn

Es una enfermedad intestinal crónica, inflamatoria y granulomatosa de los humanos, que afecta principalmente el íleon terminal y el colon (14), se caracteriza por episodios intermitentes de recaída y remisión; su nombre deriva de la descripción hecha por Crohn en 1932 de 8 casos de ileitis regional; junto con la colitis ulcerativa (CU) se denominan enfermedades intestinales inflamatorias crónicas (EII). En la figura 3 se observan algunas imágenes de endoscopias de la EC.

Etiología. La etiología de la EC continúa siendo un misterio desde que fue descrita por primera vez. Se reconoce como una enfermedad multifactorial, en donde intervienen diversos factores como predisposición genética, factores ambientales y respuesta inmune anormal, los cuales no se excluyen mutuamente (19).

Predisposición genética. Existen factores genéticos determinantes de susceptibilidad y presentación de la enfermedad; tal como lo señalan los índices de concordancia entre hermanos y gemelos monocigotos. Sí un miembro de una familia sufre la EC, existe una alta probabilidad que otros la desarrollen (20). Otros investigadores sugieren un modelo poligénico de enfermedad, con algunos *loci* genéticos involucrados en otras EII identificados; se ha sugerido que el gen *nod2/card15* confiere susceptibilidad a la EC (21), éste gen está involucrado en el reconocimiento de productos bacterianos y con las defensinas de la mucosa intestinal (10); también han sido encontradas mutaciones estructurales de este gen en cerca de un tercio de los pacientes con la EC, algunas mutaciones permiten la activación del factor nuclear *NF-K3*, sensibilizando más a los macrófagos ante lipopolisacáridos bacterianos (22).

En un hombre canadiense de 21 años se pudo demostrar la coexistencia de una infección por Map y una permisiva mutación del gen *nod2/card15* (23). De otro lado se ha sugerido, que el aumento en la tasa de infección a la EC durante los últimos 50 años, no puede ser atribuido solamente a la

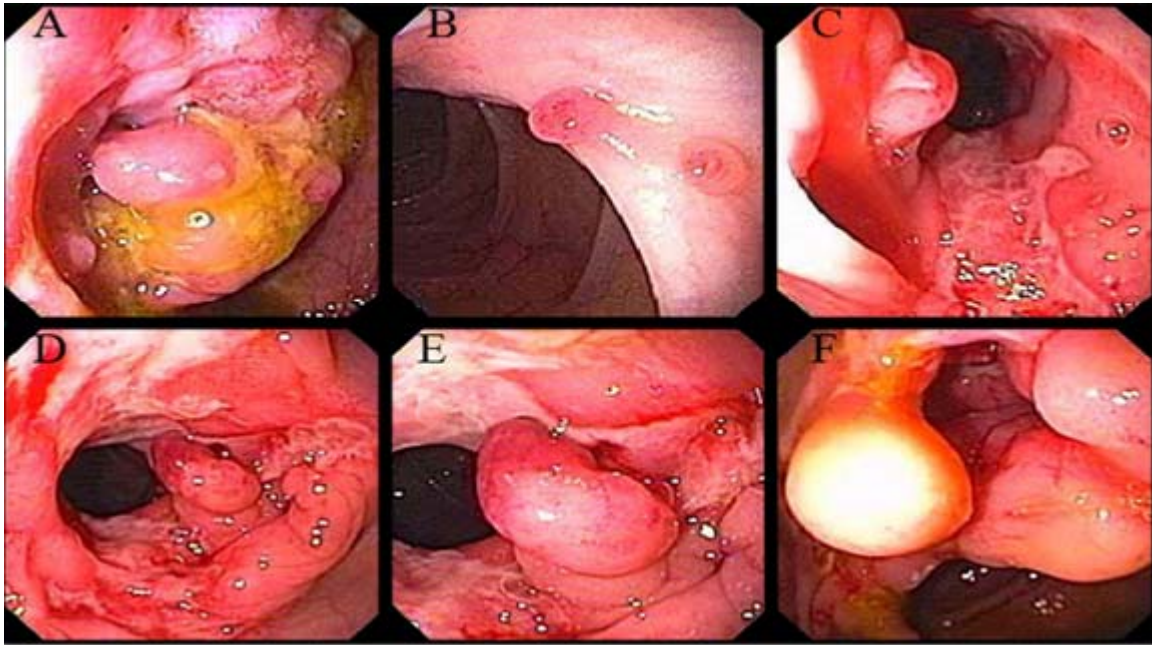


Figura 3. Imágenes endoscópicas de pacientes con enfermedad de Crohn. A. Ulceración y nodulaciones estenosantes en el colon transverso; B. Seudopólipos en el sigmoides; C. Ulceraciones y retracción de mucosa en el sigmoides; D, E. Úlceras y nodulaciones estenosantes; F. Válvula ileocecal deformada debido a las nodulaciones. (Cortesía del Dr. Julio Alejandro Murra Saca, médico gastroenterólogo, Clínica de Gastroenterología, San Salvador, El Salvador).

susceptibilidad genética, por lo que se cree que existe una combinación entre ésta y uno o más de los otros factores causales propuestos (24).

Factores ambientales y geográficos.

Diversos estudios apoyan la teoría de que ciertos factores ambientales y geográficos contribuyen significativamente en la incidencia de la EC, de esta forma se reconoce que la enfermedad es más prevalente en poblaciones que viven en el norte de Europa y América (25). Una agrupación no familiar de personas con la EC ha sido reportada en la ciudad Cotswold en Inglaterra, en 65 familias cada una con tres o más parientes con EII, aunque el intervalo entre diagnósticos sucesivos y la separación geográfica fue variable; la información obtenida no pudo sustentar la presencia de un agente infeccioso con un intervalo latente prolongado en la EC; sin embargo, en opinión de otros investigadores ésta no es una condición necesaria para relacionar la EC con el Map (26).

Respuesta inflamatoria hipersensible.

Las lesiones intestinales en la EC son causadas por la estimulación constante de la mucosa y la reacción del sistema inmune, generando infiltración de células mononucleares inflamatorias y macrófagos que incrementa la permeabilidad de la pared intestinal facilitando una captación excesiva de moléculas pro-inflamatorias, antígenos y toxinas (27). Incluso se ha propuesto que algunas partículas pueden ser absorbidas como antígenos; tales como el óxido de titanio, el óxido de aluminio y la sílice los cuales se encuentran presentes en un sinnúmero de aditivos alimenticios y el zirconio de la pasta dental (28). Un amplio número de especies bacterianas han sido investigadas y propuestas como posibles agentes causales de EC, como: *Yersinia pseudotuberculosis*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus sp*, *Brucella abortus*, *Campylobacter sp*, *Enterococcus faecalis*, *Yersinia enterocolitica*; *Mycobacterium sp* (29).

Patogénesis. Se inicia con el desencadenamiento de la respuesta

inflamatoria por agentes o antígenos que disregulan las células mononucleares, liberando cantidades excesivas de mediadores inflamatorios. En la EC predominan las células Th1 que inducen la producción de citoquinas pro-inflamatorias y secreciones quimiotácticas, activando la inmunidad celular a través del reclutamiento y activación de macrófagos (30). La producción de citoquinas antiinflamatorias *IL-10*, *IL-4* y *IL-13* es insuficiente para contrarrestar la curva pro-inflamatoria de la respuesta inmune (27). Las lesiones iniciales parecen pequeñas ulceraciones aftoides de la mucosa, se presenta inflamación edematosa con infiltración linfocítica y engrosamiento de pared intestinal (27). Histopatológicamente, se observan granulomas no caseosos con agregados de células epitelioides, células de Langerhans e infiltración linfocítica extensa (31).

Presentación clínica

Los signos clínicos incluyen diarrea crónica, dolor abdominal, fiebre, anorexia y pérdida de peso; también se ha observado artritis, lesiones en la piel y anemia (27). La EC es un desorden heterogéneo, con manifestaciones inflamatorias, contráctiles y perforantes, las cuales representan probablemente diferentes respuestas del huésped a un estímulo común (32). La obstrucción y fistulación son secuelas comunes, aunque puede presentarse hemorragia intestinal, perforación o desarrollo de cáncer de intestino delgado (27). El tratamiento para la EC es sintomático, etológico y quirúrgico, sin que exista en la actualidad una curación efectiva (14).

La más alta prevalencia de la EC ha sido reportada en Europa occidental y América del Norte; en Manitoba (Canadá) se ha observado alta incidencia con una tasa de infección de 14.6 por 100.000 habitantes/año (2). Igualmente, se ha calculado una tasa de incidencia de 5.6 por 100.000 habitantes/año para la Unión Europea (16). En Cardiff (Gales) se reporta una tasa de infección de 2.39 por 100.000 entre 1972 – 1974; ésta ciudad se encuentra rodeada por el río Taff, que recibe la escorrentía de las tierras altas que se encuentran bajo

pastoreo de ovejas y ganado. Bajo dichas condiciones se ha sugerido la hipótesis que el Map pueden ser excretado y llegar al río (14).

La situación de la EC en Colombia no se conoce, el Instituto Nacional de Salud no está investigando por lo que no se tienen datos básicos, aunque la información obtenida de los registros médicos señala que la consulta médica general entre el 12 – 15% corresponde al síndrome de colon irritable, lo que podría dar una idea de la posible asociación de la enfermedad en Colombia (Contacto Web INS, Comunicación personal, Septiembre 13 de 2006) (33). En América se cree que existen 500.000 pacientes con EC (34).

La incidencia geográfica de la EC no se ha correlacionado con la paratuberculosis; por ejemplo, la incidencia de la EC en ciertos lugares de Escandinavia es alta, sin embargo la paratuberculosis es baja (25). No existe evidencia que la incidencia de EC sea mayor en grupos demográficos que están más expuestos al Map, como granjeros, lecheros y veterinarios; de hecho, la EC es más común en poblaciones urbanas que rurales (14). Un análisis riguroso de datos epidemiológicos en animales y humanos se hace necesario, aunque la falta de datos fiables es un obstáculo en especial de la paratuberculosis.

Relación clinicopatológica entre las dos enfermedades.

Las lesiones patológicas de la EC tienen similitudes con la paratuberculosis, pero también presentan características diferentes (Tabla 1). Aunque se ha sugerido que la enfermedad humana más cercana a la paratuberculosis bovina es la infección intracelular de Map en pacientes con VIH/SIDA (35). La ulceración y la fistulación están ausentes en la paratuberculosis, mientras que son complicaciones comunes de la EC; en la paratuberculosis existe caseinificación de los granulomas mientras en la EC no ocurre; el curso de la enfermedad es progresivo en la paratuberculosis, mientras en la EC es intermitente; el organismo se recupera fácilmente en muchos casos de paratuberculosis, mientras que en la EC raramente y con dificultad (27).

Tabla 1. Características clinicopatológicas de la enfermedad de Crohn y la paratuberculosis.

| | Enfermedad de Crohn | Paratuberculosis |
|--------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Localización de lesiones | | |
| Cavidad oral y esófago | Si | No |
| Íleon, colon y nódulos linfáticos | Si (Figura 3) | Si (Figura 2) |
| Recto y ano | Si | En casos avanzados |
| Macroscópicamente | | |
| Edema parietal | Si | Si |
| Estenosis, perforación | Si (Figura 3-F) | Raro |
| Fistulación, pseudopólipos | Si (Figura 3-B) | No |
| Microscópicamente | | |
| Fibrosis | Si | No |
| Agregados linfoides | Si | Si |
| Granuloma | Si | Si |
| Caseificación | No | No usualmente |
| Bacilos ácido resistentes visibles | No | Si, paucibacilar (Figura 1) |
| Período clínico | | |
| Diarrea crónica | Si | Si; en ovejas no |
| Pérdida de peso, dolor abdominal | Si | Si |
| Obstrucción | Si | No |
| Manifestación extraintestinal | | |
| Poliartritis, complicación renal | Si | No |
| Granulomatosis hepática | Si | Si |

Detención del MAP en pacientes con enfermedad de Crohn. El aislamiento de Map en muestras quirúrgicas de enteritis regional fue reportado desde 1952 (31). En 1984 el Map fue aislado en una niña de 15 años (Cepa Linda), en un niño de 12 años (Cepa Dominic) y en un hombre de 78 años (Cepa Ben) que tenían la EC (36).

El primer estudio mediante *PCR IS900* aplicado directamente al ADN extraído de muestras de intestino resecaadas quirúrgicamente en pacientes con la EC, reportó presencia de Map en cerca de 2/3 de los pacientes; posteriormente se realizaron estudios similares usando una amplia variedad de técnicas en los cuales algunos han identificado al Map en la EC más de una vez, por ejemplo, Lisby en 1994, Murray en 1995, Mishina en 1996, Gan en 1997 y Del Prete en 1998; en contraste otros

investigadores no han obtenido igual resultado como Rowbotham, Dumonceau, Collins, Clarkson y Kanazawa (16).

Naser et al (37), usó el método MGIT+PCR IS900, reportó el aislamiento de Map en la leche de dos mujeres lactantes con EC y en ninguna de 5 muestras de la leche control, sugiriendo que la infección por Map puede ser sistémica.

En un niño con linfadenopatía cervical histológicamente sugestiva de infección micobacteriana pero con cultivo negativo, se demostró el Map por PCR IS900, cinco años después el paciente desarrolló la EC y requirió la resección de una porción del intestino. Aunque el vínculo diagnóstico con Map no fue demostrado, se especula que fue un caso de EC ligada a infección por Map, debido posiblemente al consumo de

leche infectada (38). Posteriormente se reportó la presencia por PCR de ADN de Map en las muestras quirúrgicas resecadas (39).

Usando cultivos mejorados y PCR IS900 fue detectado Map viable desde la sangre periférica de 14/28 (50%) pacientes con EC, en 2/9 (22.2%) pacientes con CU y en 0/15 pacientes control; soportando evidencia a favor de la asociación entre Map y la EC (40).

La frecuencia de detección de ADN *IS900* oscila entre 0 a 87.5% en tejidos sin EII.; entre 0 a 100% en CU y entre 0 a 100% en la EC; así, la secuencia ADN *IS900* Map específica ha sido detectada en paciente clínicamente sanos, con la EC y con otras EII, presentándose contradicciones quizás debidas a falsos diagnósticos, ya sea por el uso de *primers* que amplifican secuencias de otras micobacterias (41) o por contaminación de los cultivos previo a la amplificación PCR (24).

Respuesta inmune específica a MAP en pacientes con la EC. Mediante la técnica de *Western blot* se encontró que el 84% de los sueros de pacientes con EC se encontraban una o más de las proteínas de 38 kDa, 24 kDa y 18 kDa de Map (42). En otro estudio el antígeno *p36* de Map fue reconocido en 86% de sueros de pacientes con EC, en 11% de sueros de pacientes con colitis ulcerativa y controles sin vacunación con Bacilo de Calmette-Guérin (BCG); sin embargo, el 100% de los sujetos vacunados con BCG también reaccionaron así como lo hicieron el 89% de los pacientes con tuberculosis o lepra (42). Estos resultados indican que el suero de los pacientes con la EC es tan reactivo a *p36* como el suero de los pacientes expuestos al antígeno micobacteriano previamente. La reactividad específica a los antígenos *p35* y *p36* fue de 77% en 61 pacientes con EC, 8% de 12 pacientes con CU y 0% de 35 controles; demostrando la seroreactividad específica a Map en la mayoría de sueros de los pacientes con la EC y son consistentes con un papel causal de Map en el desarrollo de la EC (43). La EC es una reacción inmunológica exacerbada a un agente exógeno ó endógeno, con lo cual podría esperarse una respuesta inmune al ser detectado Map, pero

para otros investigadores la información analizada hasta el momento no permite sustentar una etiología micobacteriana para la EC (44).

Tratamiento de la EC con drogas antimicobacterianas. Sí el Map está involucrado en la causalidad de la EC, podría esperarse que las drogas antimicobacterianas mejoraran el cuadro clínico en los pacientes afectados. Un trabajo realizó la terapia antituberculosa estándar (rifampicina, isoniazida y etambutol) en la EC y se concluye que la terapia no mejora los pacientes con la EC (45). La terapia con rifabutina y claritromicina o azitromicina por 18 meses redujo significante la EC activa, aunque la combinación terapéutica parece tener un mayor beneficio, sin embargo, el efecto sobre la flora bacteriana intestinal puede afectar la severidad clínica de la EC (46). En otro estudio se analizaron 29 publicaciones científicas recientes, concluyendo que no hay evidencia suficiente para afirmar los efectos de la terapia antimicobacteriana en la EC, pero sugiere que la terapia antibiótica puede ayudar a mantener la remisión; esto puede deberse a la acción directa sobre el Map o a un efecto sobre la flora bacteriana general (47).

Transmisión del MAP a los humanos. Map es capaz de sobrevivir bajo un amplio rango de condiciones ambientales y causar a la vez infecciones en un amplio número de especies animales, incluyendo las silvestres (10). El ganado, representa un importante reservorio del Map, el que puede ser infectado por especies silvestres, del ambiente, o ser una fuente de infección para especies silvestres y humanos. Map ha sido aislado en una colonia de macacos que presentaban una patología similar a la observada en la EC (31).

Las fuentes de agua pueden estar contaminadas con Map viable por escorrentía de los campos pastoreados por animales infectados o de tierras que han usado estiércol de animales infectados como fertilizante. En el Reino Unido se ha demostrado que Map sobrevive al tratamiento del agua en el acueducto (29); igualmente no se elimina completamente en el tratamiento por cloración usado para purificar

las aguas municipales de los Estados Unidos (48).

El Map puede ser excretado en leche y calostro en vacas infectadas (15), aunque la leche puede ser contaminada con heces durante el ordeño (1). Un estudio estimó que la contaminación fecal es de 10 mg de heces por litro de leche (14), las heces pueden contener al menos 10^6 UFC de Map por gramo, indicando que la leche puede ser un punto crítico en el cual el Map es transmitido a los humanos (6).

Los efectos de la pasteurización (63°C por 30 minutos o 72°C por 15 segundos) sobre la viabilidad del Map en leche han sido investigados, estableciendo que ninguna de las combinaciones logra destruir completamente Map (6). Aunque la pasteurización experimental no reproduce exactamente las condiciones tales como flujo turbulento de las unidades de pasteurización comercial. Dos estudios han reportado la eliminación completa de Map en leche por pasteurización a 72°C por 15 segundos (49). En leche pasteurizada de venta minorista en Inglaterra se demostró niveles entre 2 000 y 3 000 Map/ml, pero no se demostró Map viable en la leche (16). Map se presenta en grupos de células en la leche y al parecer son estos grupos quienes resisten al calentamiento, ya que se demostró la permanencia de organismos viables en el centro de los grupos de células (5).

Aunque Map afecta principalmente el tracto gastrointestinal, en animales con infección avanzada es diseminado a varios órganos, ha sido aislado de glándula mamaria (29), sangre, riñón y bazo (14). Así los cárnicos de animales infectados aparentemente saludables potencialmente pueden contener Map viable; además el riesgo de contaminación de las canales en frigoríficos es alto.

Por ser la cadena alimenticia una fuente importante de infección con el Map y de comprobarse efectivamente su carácter zoonótico las decisiones sobre el consumo de leche pasteurizada en el país deben ser revisadas; afortunadamente las medidas tomadas por parte de las secretarías de salud al prohibir la comercialización de leche cruda,

evidencia un buen comienzo para reforzar el control y prevención de la paratuberculosis.

Consideración de los postulados de Koch.

Históricamente, una de las maneras en que ha sido hecha la vinculación entre un agente infeccioso potencial y una enfermedad, es considerar si ellos cumplen los tres postulados de Koch (24). El primer postulado "*Puede el microorganismo ser aislado de un paciente enfermo*", al igual que el segundo "*Puede el microorganismo ser cultivado en el laboratorio*", sí se cumple aunque existen algunas controversias. El tercer postulado "*Puede el microorganismo causal reproducir la misma enfermedad al ser introducido en otro hospedador*", ha sido más difícil de cumplir, aunque la infección experimental con Map aislado de pacientes con la EC en cabras se observó el desarrollo de una ileocolitis granulomatosa similar a la EC, organismos Map fueron aislados de todos los animales infectados y de ninguno de los controles (50). La infección con Map en conejos fue confirmada produciendo lesiones típicas de EC en el intestino (9).

CONCLUSIONES

Existen evidencias significativas encontradas en esta revisión que apoyan un posible vínculo zoonótico entre las dos enfermedades, por ejemplo, el aislamiento del Map en pacientes con enfermedad de Crohn desde muestras intestinal, muestras de leche en lactantes, muestras de sangre periférica y desde nódulos linfáticos cervicales de un niño, quien subsecuentemente fue diagnosticado con EC; de igual manera la respuesta inmune específica a algunos antígenos de Map en pacientes con la enfermedad. Aunque estos hallazgos tienen cada uno sus propias controversias, las cuales hace de la evidencia actualmente disponible no suficiente para validar o impugnar que el Map sea el agente causal de por lo menos algunos casos de la EC. En general son necesarios estudios fiables para conocer el comportamiento del Map en los tejidos, determinando si es un agente espectador ó patogénico. Paralelamente establecer estudios epidemiológicos a gran

escala, que permitan analizar rigurosamente la distribución geográfica y temporal de ambas enfermedades.

Aunque probablemente la enfermedad de Crohn es una condición multifactorial, en la cual Map puede ser un significativo etiológico primario o un invasor secundario. Con certeza se puede concluir que Map genera infecciones aisladas en humanos y tiene muchas vías de transmisión, principalmente por el consumo de leche y derivados lácteos; siendo quizás el mayor problema en la actualidad ya que se ha comprobado que el microorganismo puede resistir los procesos de esterilización de la leche e igualmente los procesos de cloración de las aguas de abasto, esto sugirió que la medida más importante debe ser la minimización de las vías de transmisión del agente. La Unión Europea así como otros países occidentales ya tomaron medidas de control, dando cabalidad a lo manifestado en la Declaración de Río con relación a la Seguridad Alimentaria, "donde hay amenaza de daño irreversible, la ausencia de completa certeza científica no

debe ser usada como razón para evadir las medidas costo-efectivas para prevenir la degradación". Esta debería ser la posición de los países en donde las tasas de incidencia y prevalencia de la EC es alta y que tiene una tendencia a la alza, como Colombia, con una prevalencia extrapolada de más 77.000 casos de EC.

Aunque la evidencia contenida en esta revisión presenta diferentes perspectivas de discusión respecto que *Mycobacterium avium* subespecie paratuberculosis sea el agente causal de la enfermedad de Crohn, no se descarta un vínculo zoonótico consistente, sugiriendo por el momento que: "hasta que Map sea declarado como no patógeno para seres humanos, este debe ser manejado con precaución".

Agradecimientos

Al doctor Julio Alejandro Murra Saca, médico gastroenterólogo de San Salvador (El Salvador) por la cesión de las imágenes endoscópicas de la enfermedad de Crohn.

REFERENCIAS

- Clarke C. The pathology and pathogenesis of paratuberculosis in ruminants and other species. *J Comp Pathol* 1997; (116):217-261.
- Bernstein C, Blanchard J. The epidemiology of Crohn's disease. *Gastroenterol* 1999; (116):1503-1506.
- Hermon-taylor J, Bull T, Sheridan J, Cheng J, Stellakis M, Sumar N. Causation of Crohn's Disease by *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis. *Can J Gastroenterol* 2000; (14):521-539.
- Boelaert F, Walravens K, Biront P, Berkvens D. Prevalence of paratuberculosis (Johne's disease) in the Belgian cattle population. *Vet Microbiol* 2000; (77): 269-281.
- Sung N, Collins M. Thermal tolerance of *Mycobacterium paratuberculosis*. *Appl Environ Microbiol* 1998; (64): 999-1005.
- Lund B, Gould G, Rampling A. Pasteurization of milk and the heat resistance of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis: a critical review of the data. *Int J Food Microbiol* 2002; (77): 135-145.
- Johne's Information Center. National Johne's Disease Control Program Strategic Plan. [En línea]. 2004; [Fecha de acceso Noviembre de 2006]. URL Disponible en: <http://johnes.net/general/control.html>
- Góngora A, Villamil L. La paratuberculosis bovina desde la óptica de la salud pública. *Revista Holstein* 1999; (24): 44-48.

- 9 Greig A, Henderson V, Hughes V, Pavlik I, Sharp J. Epidemiological study of paratuberculosis in wild rabbits in Scotland. *J Clin Microbiol* 1999; 37(6): 1746-1751.
- 10 Biet F, Boschirolì M, Thorel M. Zoonotic aspects of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC). *Vet Res* 2005; 369: 411-436.
- 11 Pavlik I, Dvorska L, Bartl J, Svastova P, Rychlik I. Standardisation of restriction fragment length polymorphism analysis for *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis. *J Microbiol Meth* 1999; (38): 155-167.
- 12 Beran M, Havelkova J, Kaustova L, Dvorska I. Cell wall deficient forms of mycobacteria: a review. *Vet Med* 2006; 51(7): 365-389.
- 13 Marks D, Harbord M, MacAllister R, Rahman F. Defective acute inflammation in Crohn's disease: a clinical investigation. *Lancet* 2006; 367: 668-678.
- 14 Rubery E. A review of the Evidence for a Link between Exposure to *Mycobacterium paratuberculosis* (MAP) and Crohn's disease (CD) in Humans. A report for the Food Standards Agency. [En línea]. 2002; 1-52. [Fecha de acceso Septiembre de 2006]. URL Disponible en: <http://www.foodstandards.gov.uk>
- 15 Streeter R, Hoffsis G, Rings M. Isolation of *Mycobacterium paratuberculosis* from colostrum and milk of subclinically infected cows. *Am J Vet Res* 1995; (56): 1322-1324.
- 16 European Commission. Possible links between Crohn's disease and Paratuberculosis. Report of the Scientific Committee on Animal Health and Animal Welfare. [En línea]. 2000; 1-76. [Fecha de acceso Septiembre de 2006]. URL Disponible en: <http://europa.eu.int/comm/health/sc/scah>
- 17 ICA; Instituto Colombiano Agropecuario. Boletín epidemiológico animal. [En línea]. 2005. [Fecha de acceso Noviembre de 2006]. URL Disponible en: <http://www.ica.gov.co>
- 18 APHIS; Animal and Plant Health Inspection Service. Uniform Program Standards for the Voluntary Bovine Johne's Disease Control Program. United States Department of Agricultura 2006; 1-40.
- 19 Chamberlin W, Naser A. Integrating theories of the etiology of Crohn's Disease On the etiology of Crohn's Disease: Questioning the Hypotheses. *Med Sci Monit* 2006; 12(2): 27-33.
- 20 Bayless T. Crohn's Disease: Concordance for site and clinical type in affected family members - hereditary influences. *Gastroenterol* 1996; (111): 573-579.
- 21 Hugot J, Zouali H, Lesage S, Almer S, Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; (411):599-603.
- 22 Ogura Y, Bonen D, Inohara N. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603-606.
- 23 Behr M, Semret M, Poon A. Crohn's disease, mycobacteria, and NOD2. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 136-137.
- 24 Quirke J. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease: Antagonist. *Gut* 2001; (49):757-760.
- 25 FSANZ; Food Standards Australia New Zealand. Association between Johne's disease and Crohn's disease: A microbiological review. Technical report 35. [En línea]. 2004; 1-21. [Fecha de acceso Agosto de 2006]. Disponible en: <http://www.foodstandards.gov.au>
- 26 Lee J, Lennard-Jones J. Inflammatory Bowel Disease in 67 families each with three or more affected first-degree relatives. *Gastroenterol* 1996; (111): 587-596.

- 27 Sartor R. Pathogenesis and immune mechanisms of chronic inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 1997; (92): 5-11.
- 28 Powell J, Harvey R, Ashwood P. Immune potentiation of ultrafine dietary particles in normal subjects and patients with inflammatory bowel disease. *J Autoimmun* 2000; (14): 99-105.
- 29 Grant I. Zoonotic potential of *Mycobacterium paratuberculosis*. *Modern Perspectives Zoonoses* 1997; (27): 75-83.
- 30 Macdermott R, Sanderson I, Reinecker H. The central role of chemotactic cytokines in the immuno-pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998; (4): 54-67.
- 31 Goswami T, Joardar S, Ram G, Singh D. Association of *Mycobacterium paratuberculosis* in Crohn's disease and Johne's disease: A possible zoonotic threat. *Curr Sci* 2000; (79): 1076-1081.
- 32 Greenstein RJ. Is Crohn's disease caused by a mycobacterium; Comparisons with leprosy, tuberculosis and Johne's disease. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(8):507-514.
- 33 Instituto Nacional de Salud. Comunicación personal. Contacto Web INS Antonio José Bermúdez Fernández. [En línea]. 2006. [Fecha de acceso Septiembre 13 de 2006]. URL Disponible en: http://www.ins.gov.co/portal_ins@ins.gov.co
- 34 WHO; World Health Organization. Extrapolated Prevalence of Crohn's Disease on Americas and the World. US Census bureau, International Data Base. [En línea]. 2004. [Fecha de acceso Octubre de 2006]. URL Disponible en: <http://www.who.org.int>
- 35 Van kruiningen H. Lack of support for a common etiology in Johne's disease of animals and Crohn disease in humans. *Inflamm Bowel Dis* 1999; (5): 183-191.
- 36 Chiodini R, Van Kruiningen H, Thayer W. Possible role of *Mycobacteria* in inflammatory bowel diseases. An unclassified *Mycobacterium* species isolated from patients with Crohn's disease. *Dig Disord Sci* 1984; (29): 1073-1079.
- 37 Naser S, Schwartz D, Shafran I. Isolation of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* from breast milk of Crohn's Disease Patients. *Am J Gastroenterol* 2000; (95): 1094-1095.
- 38 Hermon-Taylor J, Barnes N, Clarke C, Finlayson C. Grand Round *Mycobacterium paratuberculosis* cervical lymphadenitis, followed five years later by terminal ileitis similar Crohn's Disease. *Br Med J* 1998; (316): 449-453.
- 39 Chamberlin W, Graham D, Hulten K. Review article: *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* as one cause of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol* 2001; (15): 337-346.
- 40 Naser S, Ghobrial G, Romero C, Valentine J. Culture of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* from the blood of patients with Crohn's disease. *Lancet* 2004; (364): 1039-1044.
- 41 Bull T, Skull A, Durkin D, Neild P, Rhodes G, Pickup R. Detection and verification of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in fresh ileocolonic mucosal biopsy specimens from individuals with and without Crohn's disease. *J Clin Microbiol* 2003; 41(7): 2915-2923.
- 42 El-Zaatari F, Naser S, Hulten K, Burch P, Graham D. Characterization of *Mycobacterium paratuberculosis* p36 antigen and its seroreactivities in Crohn's disease. *Curr Microbiol* 1999; (39): 115-119.
- 43 Naser S, Hulten K, Shafran I, Graham D, El-Zaatari F. Specific seroreactivity of Crohn's disease patients against p35 and p36 antigens of *M. avium* subsp. *paratuberculosis*. *Vet Microbiol* 2000; (77):497-504.

- 44 Suenaga K, Nishimori I, Sano S, Morita M, Okazaki K. Serum antibodies to *Mycobacterium paratuberculosis* in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1999; (44):1202-1207.
- 45 Thomas G, Swift G, Green J, Rhodes J, Wilkinson S. Controlled trial of anti-tuberculous chemotherapy in Crohn's disease: A five years follow up study. *Gut* 1998; (42):497-500.
- 46 Gui G, Thomas P, Tizard M, Lake J, Hermon-Taylor J. Two years outcomes analysis of Crohn's disease treated with rifabutin and macrolide antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1997; (9):393-400.
- 47 Borgaonkar M, MacIntosh D, Fardy J. A meta-analysis of antimycobacterial therapy does not increase the rate of maintenance of remission in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; (95):725-729.
- 48 Mishina D, Katsel P, Brown S, Gilberts E, Greenstein R. On the etiology of Crohn disease. *Proc Nat Acad Sci USA* 1996; (93): 9816-9820.
- 49 Keswani J, Frank J. Thermal inactivation of *Mycobacterium paratuberculosis* in milk. *J Food Protect* 1998; (61): 974-978.
- 50 Van Kruiningen H, Chiodini R, Thayer W. Experimental disease in infant goats induced by a *Mycobacterium* isolated from a patient with Crohn's Disease. *Dig Dis Sci* 1986; (31): 1351-1360.