

Paratuberculosis y adenocarcinoma intestinal: diagnóstico diferencial

sanidad y producción animal



**¹PAULA ARTIGOT, ¹JANIRA MAGREÑÁN, ¹MARINA RÍOS, ¹MAITE RODRÍGUEZ,
¹HECTOR RUÍZ Y ²LUCAS GRASA**

¹ Becarios y alumnos internos de 4º y 5º curso del Grado en Veterinaria. Universidad de Zaragoza. Servicio Clínico de Rumiantes (SCRUM).

² Centro de Servicio Veterinarios Osca S.L.

Artículo patrocinado por: Colegios Oficiales de Veterinarios de Zaragoza, Navarra, Teruel y Huesca.





Figura 1. Oveja caquéctica con edema intermandibular, "papoo", y ligera diarrea por paratuberculosis

A pesar de su importancia como causas de desecho, las patologías digestivas crónicas muestran una sintomatología muy similar que hace dudar al clínico sobre su diagnóstico. La paratuberculosis y el adenocarcinoma intestinal son buenos ejemplos de esta similitud en enfermedades con repercusiones económicas tan diferentes.

Hay muchas enfermedades que cursan con caquexia en el ganado ovino y son causa de desecho. Las patologías digestivas crónicas son una de las principales causas de eliminación de animales en el rebaño. Se trata de procesos que cursan con diarrea, caquexia y debilidad. En el diagnóstico diferencial se incluyen principalmente: parasitosis intestinales, acidosis crónica ruminal, paratuberculosis y adenocarcinoma intestinal.

Las parasitosis intestinales pueden ser confirmadas o descartadas mediante un análisis coprológico, con la observación o ausencia de formas parasitarias en diferentes estadios.

La acidosis ruminal crónica es debida a la ingestión prolongada de una dieta rica en hidratos de carbono, cuya sintomatología puede estar ausente o manifestarse en forma menos marcada que un trastorno agudo. El principal síntoma es un descenso en el consumo del alimento y de la frecuencia ruminal, y en consecuencia una bajada de

la condición corporal y de las producciones.

La paratuberculosis y el adenocarcinoma intestinal son buenos ejemplos de semejanza clínica. Los signos clínicos son los siguientes: pérdida progresiva de peso que desemboca en caquexia; diarrea intermitente, a veces profusa, que varía en función de la cronicidad y, ocasionalmente, edema localizado generalmente

en la zona submandibular por la disminución de la presión oncótica, causada por la pérdida de proteínas o por la disminución de la absorción en el tramo intestinal afectado (figura 1).

Paratuberculosis

La paratuberculosis o enfermedad de Johne es una enteropatía crónica granulomatosa causada por *Mycobacterium avium* sub-



Figura 2. Diarrea crónica intermitente.

especie *paratuberculosis* (MAP). Aunque no es una de las principales causas de recepción de animales en el Servicio Clínico de Rumiantes, siguen llegando casos de paratuberculosis de forma habitual desde las diferentes ganaderías y distintas zonas geográficas. La infección es comúnmente transmitida por la ruta fecal-oral a través de pastos contaminados, agua o leche y en la que los factores de riesgo pueden asociarse, en especial, al manejo intensivo de los animales. En los pequeños rumiantes (ovejas y cabras) solo un 10-20% de los casos clínicos presenta diarrea, la cual suele darse de manera intermitente siendo la pérdida crónica de peso el síntoma más importante (figura 2). El curso es lento y progresivo y los signos clínicos no suelen aparecer hasta la edad adulta y son debidos al establecimiento de la bacteria en el intestino y su replicación en el mismo, derivando en una malnutrición que provoca esa debilidad y, finalmente, la muerte del individuo. Se puede realizar una división de la enfermedad en cuatro estadios:

-Estadio I o infección silenciosa. Los animales jóvenes infectados con *Mycobacterium avium* subespecie *paratuberculosis* no manifiestan signos clínicos y parecen sanos por su crecimiento, ganancia de peso y apariencia externa.

-Estadio II o enfermedad subclínica. Los animales adultos no presentan diarrea o signos típicos de la enfermedad. Sin embargo, pueden tener anticuerpos detectables a MAP y/o una respuesta inmune celular alterada. Muchos de estos animales son negativos al cultivo de materia fecal, pero siguen eliminando bajas cantidades



Figura 3. A. Aparato digestivo sin grasa, atrofia serosa.
B. Vasos linfáticos inflamados y llenos de linfa.



del microorganismo en ella.

-Estadio III o enfermedad clínica. La enfermedad presenta los signos clínicos característicos, tras un largo periodo de incubación. Los animales rara vez permanecen en estadio III por más de 3 a 4 meses, progresando al estadio IV. Muchos son positivos al cultivo de materia fecal y poseen niveles elevados de anticuerpos detectables por ELISA y por Inmuno-difusión en gel de Agar.

-Estadio IV o enfermedad clínica avanzada, en la cual

se intensifican los síntomas y se produce la diseminación del MAP a través de los tejidos corporales. Durante esta etapa hay un incremento de los anticuerpos circulantes y un alto número de bacterias en la materia fecal que se diseminan ampliamente en el medio.

Se observan lesiones macroscópicas de forma inespecífica, que como en todo proceso caquecizante son desde emaciación, atrofia muscular y pérdida de la grasa mesentérica, hasta la presencia de edemas en los tejidos subcutáneos de las zonas más declives, destacando el edema submandibular. Es frecuente observar la efusión de líquidos serosos en diferentes cavidades corporales en forma de ascitis o hidropericardias y en los casos más avanzados, atrofia serosa con presencia en los vasos linfáticos de linfangitis y



Figura 4. Enteritis proliferativa en intestino delgado.

linfangiectasia (figuras 3A y 3B). Las lesiones específicas se asientan en los tramos finales del intestino delgado (válvula ileocecal, íleon y porciones más distales del yeyuno). La pared intestinal aparece muy engrosada y al abrir los tramos afectados, la mucosa y submucosa aparecen tumefactas, muy engrosadas y forman pliegues muy característicos hacia la luz (enteritis proliferativa) (figura 4). Además, los nódulos linfáticos mesentéricos yeyunales e ileocecales aparecen tumefactos y edematosos, y a la sección presentan una coloración muy pálida, observándose áreas aclaradas entre la cortical y medular. Microscópicamente, existe una enteritis y linfadenitis de tipo granulomatoso, caracterizadas por un infiltrado focal o difuso de macrófagos homogéneos y células epitelioideas, con un núcleo claro, y abundante citoplasma de aspecto espumoso, agrupándose y formando los denominados granulomas que caracterizan la paratuberculosis. (figura 5)

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico y las lesiones post-

mortem, cuyas muestras se toman de los últimos tramos del intestino delgado y primeros del grueso, nódulos linfáticos mesentéricos y vasos linfáticos aferentes. Los cambios bioquímicos del suero y el plasma asociados con la paratuberculosis son previsibles y característicos de los distintos estados clínicos de la enfermedad, pero no son lo suficientemente específicos para ser usados como diagnóstico de la misma. Las concentraciones de las proteínas totales, albúmina, triglicéridos y colesterol en el plasma disminuyen a medida que la enfermedad progresa. Sin embargo, los métodos clínico-epidemiológicos resultan poco específicos, aunque sí son de utilidad para asentar la sospecha.

Por ello, actualmente los métodos de diagnóstico más utilizados son aquellos basados en la detección e identificación del MAP y los basados en la detección de la respuesta inmunológica originada en el hospedador. La detección del agente etiológico puede hacerse por tinción Ziehl-Neelsen y observación al microscopio, análisis inmunohistoquímico de

preparaciones histológicas, aislamiento (proceso lento y con la dificultad de la manipulación del microorganismo en el laboratorio) o la detección de material genético por PCR. Además, en el diagnóstico basado en la respuesta inmunológica del hospedador a consecuencia de la infección, habrá que tener en cuenta que ésta empieza con una respuesta de tipo celular que evoluciona hacia una de tipo humoral, donde el tiempo de transición de una a otra es variable, aunque suele ser bastante largo. Generalmente, la sensibilidad de estas técnicas aumenta con el grado de excreción de bacterias en heces y el grado de difusión de las lesiones, es decir, en los estadios más avanzados.

Como no existe tratamiento, la detección temprana de los portadores será esencial en la prevención y el control de la enfermedad; además

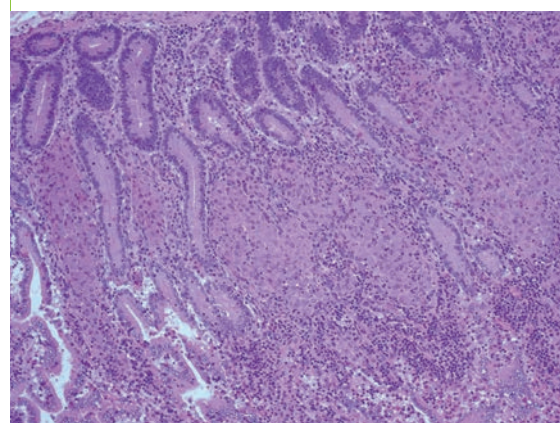


Figura 5. Enteritis granulomatosa por paratuberculosis (Hematoxilina-Eosina X 100).

de unas adecuadas prácticas higiénicas (disminuyendo la transmisión), garantizando que en la entrada de nuevos animales éstos son libres de la enfermedad, así como la eliminación progresiva de animales infectados.

Otra posibilidad es el empleo de vacunas, las más comúnmente utilizadas emplean bacilos paratuberculosos, bien atenuados o inactivados, y diferentes adyuvantes. La respuesta inmunitaria celular de tipo Th1 es la que más interesaría activar en los animales vacunados, ya que es la que tendría un efecto protector, estimulando los macrófagos para intentar destruir los bacilos en el foco de infección. Aunque de gran efectividad en el control de la enfermedad, la aplicación de vacunas frente a paratuberculosis suele presentar como principal inconveniente el desarrollo, en el punto de inoculación, de nódulos subcutáneos que pueden alcanzar gran tamaño, ocasionados por la intensa respuesta inflamatoria local, inducida tanto por las micobacterias como por el adyuvante empleado. Las vacunas atenuadas adquirieron una gran importancia, ya que se comprobó que inducen una respuesta protectora a nivel de las mucosas y del sistema inmunitario. Esto es debido a los diversos antígenos que incluye la propia vacuna que provocan una estimulación de ambas respuestas inmunitarias y una limitación de la colonización de los tejidos por parte de MAP, lo que no se ha observado al emplearse la vacuna inactivada. Además, son mucho más baratas y fáciles de producir que las vacunas de subunidades. La mayoría de este tipo de vacunas han sido producidas mediante mutagénesis para atenuar la virulencia de MAP aunque todas

ellas siguen interfiriendo en el diagnóstico de la tuberculosis y, además, conllevan riesgos de bioseguridad. Debido a las mencionadas razones de bioseguridad del veterinario y de una posible reactivación de la vacuna y a su escasa vida útil, las vacunas atenuadas se fueron reemplazando por las vacunas inactivadas. Con ellas se tiene la certeza de que los bacilos aislados de distintos tejidos tienen su origen en la infección natural y no en la propia vacuna, duda que sí podría existir a la hora de inmunizar con vacuna viva atenuada. En cambio, respecto a la eficacia de las vacunas atenuadas e inactivadas, se ha observado que las respuestas inmunitarias celular y humoral, no varían significativamente entre ellas.

En relación a las pautas vacunales: la administración subcutánea es la más empleada debido al alto grado de protección asociado y respecto al número de dosis, no se recomienda la revacunación, ya que se comprobó que no proporcionaba un aumento en la respuesta celular ni en la humoral, sino que incluso podría provocar un deterioro del sistema inmunitario, favoreciendo el desarrollo de la enfermedad. Tradicionalmente, se ha recomendado administrar las vacunas en las primeras semanas de vida del animal, ya que ésta sería la época de mayor riesgo de contagio y el momento en que la vacuna aportaría un efecto protector, pero se necesitan varios años para poder apreciar los efectos beneficiosos, en cuanto a la reducción del número de nuevos casos clínicos. Sin embargo, se han vacunado animales adultos en rebaños con alta prevalencia de la infección, consiguiendo una reducción en la aparición de casos clínicos más pronunciada y en menor tiempo que vacunando animales jóvenes. En diversas infecciones experimentales, se ha demostrado que la vacunación de los animales no los previene frente a la infección, pero induce en ellos una modificación de la respuesta inmune que conlleva una regresión de las lesiones hacia formas tuberculoideas, no asociadas con manifestaciones clínicas, suponiendo esto un efecto terapéutico de la vacuna. Como la mayoría de adultos se encuentran presumiblemente ya infectados, si tras la vacunación se producen formas clínicas de la enfermedad, sugiere que los animales ya presentarían alteraciones intestinales graves en el momento de la inoculación, sin ser ésta capaz de inducir la regresión de dichas lesiones.

Puesto que todas las vacunas empleadas hasta el momento, tanto vivas como inactivadas, no po-

seen una eficacia completa, provocan efectos adversos, como la aparición de nódulos vacunales o la imposibilidad de diferenciar animales vacunados de infectados, y causan interferencias en el diagnóstico de la tuberculosis, se ha favorecido el desarrollo de nuevas investigaciones para encontrar nuevos productos vacunales. En España, la vacunación en ovino se lleva practicando desde hace años, con resultados positivos, al igual que en ganado caprino, especie en la que últimamente se ha incrementado la recomendación de vacunar frente a paratuberculosis.

Adenocarcinoma intestinal

El diagnóstico de tumores es poco frecuente en el ganado ovino, pero aun así resulta fundamental, tanto para el veterinario inspector de matadero como para el clínico de campo. En el trabajo realizado en 2015 por Pérez-Martínez y colaboradores sobre tumores en ganado ovino sacrificado en matadero, demostró que las neoplasias diagnosticadas se daban en su mayoría en animales mayores de 5 años, y el mayor número de casos -más de la mitad- eran carcinomas intestinales. Además, se pensó que este tumor podría haber sido infravalorado, puesto que animales afectados podrían ser desechados en vida por su caquexia extrema, sin un diagnóstico concreto. En el mencionado estudio, se pone también de manifiesto que existe una elevada incidencia del carcinoma intestinal en Australia y que se proponen como posibles causas la acción de herbicidas y la predisposición genética.

El carcinoma intestinal en ovino adulto cursa con engrosamiento

de la pared del intestino delgado y afección de linfáticos y de la serosa, diarreas y adelgazamiento progresivo, que conducen a dicha caquexia extrema.

Se ha visto que existen ovejas que mueren por obstrucción del intestino debido al tumor (figura 6). En ellas, la cavidad peritoneal contiene habitualmente una gran cantidad de fluido claro, acuoso y muchas veces ligeramente rosáceo, cuyo volumen varía. El lugar primario del tumor siempre es el tercio medio o distal del intestino delgado y aparece en esta región como una masa blanca, firme y densa, que crece en forma de coliflor con un pequeño y ancho pedúnculo hacia el interior de la luz intestinal (figura 7). Ocasionalmente, el tumor se limita al intestino o se ha diseminado a corta distancia por el mesenterio, pero es más frecuente su amplia dispersión entorno a la superficie serosa del intestino (figura 8), el mesenterio, y la lámina serosa de los preestómagos y diafragma. Estas lesiones metastásicas a veces incluyen el ciego y parte del colon.

En referencia a la histopatología de la neoplasia, la apariencia microscópica es la de un adenocarcinoma con un estroma denso y fibroso (figura 9). Las células tumorales, agrupadas con variabilidad de tamaños, se presentan en todas las capas de la pared intestinal de las áreas afectadas. Así mismo, el grado de diferenciación varía considerablemente. La superficie de la masa pedunculada que se proyecta hacia el lumen muestra ulceración, hemorragia y una congestión marcada de los vasos.

En los últimos años, se han recibido en el Servicio Clínico de Rumiantes de la Facultad de Ve-



Figura 6. Dilatación del intestino delgado anterior al tumor que obstruye casi totalmente el paso de alimentos.



Figura 7. Tumor con aspecto de coliflor en el interior de la luz intestinal.

terinaria de Zaragoza varios casos sospechosos de adenocarcinoma intestinal, procedentes de una misma explotación de 2000 ovejas de raza aragonesa, en explota-

ción extensiva, en la que se habían diagnosticado algunos casos de paratuberculosis y que finalmente se confirmaron como ACI. Esta concentración de casos dentro de la misma explotación y de la misma raza podría corroborar la teoría de



Figura 8. Placas metastásicas en la serosa del intestino.

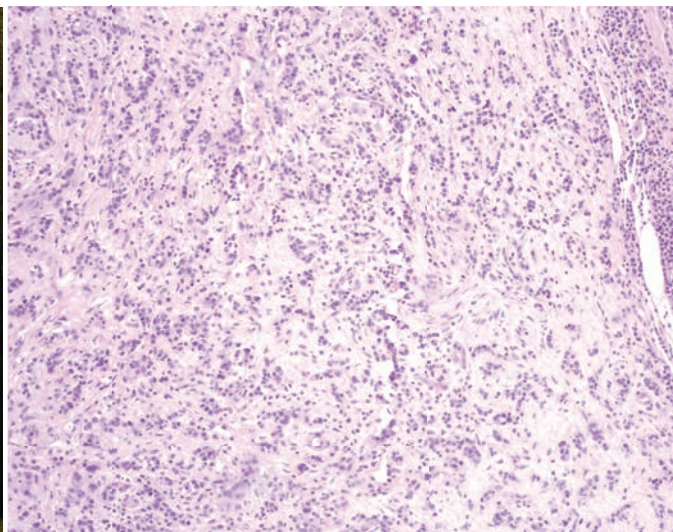


Figura 9. ACI con estroma fibroso y células tumorales de aspecto variable (Hematoxilina-Eosina X 100).

una posible causa genética como factor predisponente. En el estudio anatomopatológico, que se realizó en uno de estos casos, se observó a nivel intestinal que las paredes estaban engrosadas y se apreció una masa blanquecina fibrosa, dura a la palpación, que se extendía por válvula ileocecal, colon y ciego. En esta zona, la mucosa estaba altamente reactiva. Finalmente, se puso en evidencia linfangitis y linfangiectasia generalizada por el trayecto intestinal. Con estos hallazgos y el resultado de otras pruebas y análisis complementarios que descartaron otras posibilidades, se dio como diagnóstico definitivo el adenocarcinoma intestinal como causa de la caquexia, las diarreas con heces pastosas y los movimientos ruminales incompletos que había presentado la oveja en cuestión.

La importancia a nivel de rebaño del adenocarcinoma intestinal radica en que la clínica es igual a la de la paratuberculosis, siendo ésta más grave por su etiología infecciosa. En España, a pesar de haberse reconocido y diagnosticado, no se ha otorgado gran importancia a esta neoplasia, por lo que, al no conocerse verdaderamente

	PARATUBERCULOSIS	ADENOCARCINOMA INTESTINAL
Etiología	Bacteriana: <i>Mycobacterium avium</i> subespecie <i>paratuberculosis</i>	Desconocida, posible influencia de herbicidas y causas genéticas
Curso de la enfermedad	Crónico	Crónico
Sintomatología	Pérdida progresiva de peso, caquexia, diarrea intermitente, edema submandibular por hipoproteinemia	Pérdida progresiva de peso, caquexia, diarrea continua, edema submandibular por hipoproteinemia
Diagnóstico	Directo (aislamiento, PCR) e indirecto (serología)	Post-mortem y confirmación histológica
Lesiones anatomopatológicas	Enteritis proliferativa granulomatosa (válvula íleo-cecal, fleon y yeyuno terminal), ascitis, hidropericardio, atrofia serosa, linfadenitis granulomatosa	Engrosamiento de la mucosa entérica con linfangitis y linfangiectasia y masa blanquecina fibrosa y dura a la palpación en válvula ileocecal, colon y ciego

Tabla I. Tabla comparativa de algunos aspectos entre la paratuberculosis y el adenocarcinoma intestinal

la etiología y la prevalencia, no se pueden tomar medidas preventivas.

En conclusión, la paratuberculosis destaca por su carácter infeccioso y esa mayor prevalencia, mientras que el adenocarcinoma intestinal puede parecer una patología infrecuente y de menor importancia ya que no se conoce su origen y, en consecuencia, tampoco la forma de prevenirlo o controlarlo, a lo que se añade la dificultad del diagnóstico ante

mortem. Sin embargo, a pesar de las diferencias que separan ambas patologías, debido a su similar cuadro clínico digestivo y a su gran repercusión a nivel productivo y económico, deben tenerse en cuenta e incluirse en el diagnóstico diferencial (tabla I).

Para más información:

En el Colegio Oficial de Veterinarios de Badajoz, se podrá consultar la bibliografía completa correspondiente a este artículo para todos aquellos interesados.