

Patogenia *Lawsonia Intracellularis*

Roberto M. C. Guedes Veterinary School, Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte, MG – Brazil

Como bacteria intracelular obligada, *Lawsonia intracellularis* tiene mecanismos específicos de infección y propagación en el huésped. La vía oral es la vía de infección y los cerdos de diferentes edades sin exposición previa son susceptibles. Sin embargo, la infección generalmente se observa en la fase tardía de la transición y en las fases de crecimiento y cebo. Esporádicamente, adultos jóvenes (animales de reemplazo) desarrollan una forma hemorrágica aguda de la enfermedad. No hay una explicación definitiva de por qué algunos animales desarrollan esta forma aguda de la patología.

La dosis infectiva es de alrededor de 10^3 microorganismos (Collins et al, 2001) y la microbiota intestinal es esencial para el desarrollo de la enfermedad, ya que los cerdos gnotobióticos no son infectados cuando se inoculan con cultivo puro de *L. intracellularis* (McOrist et al, 1993). Se han realizado estudios que usan infección dual con PCV2 o Salmonella sp (Opriessnig et al, 2011; Borewicz et al, 2015) asociados con *L. intracellularis* en cerdos comerciales, pero no se demostró un efecto sinérgico evidente.

La ileítis se puede reproducir en cerdos utilizando cultivo puro de *L. intracellularis* o mucosa enferma de cerdos infectados como inóculo (Guedes y Gebhart, 2003ab). La bacteria puede detectarse en heces de cerdos infectados dos o tres días después de la inoculación. La mayoría de los cerdos inoculados experimentalmente excretan la bacteria de 7 a 21 días después de la inoculación, coincidiendo con el pico de la infección. Algunos animales aún pueden seguir excretando *L. intracellularis* hasta 10 a 12 semanas después de la inoculación (Smith y McOrist, 1997; Guedes et al, 2002ab).

FACTORES DE VIRULENCIA

Los factores de virulencia de *L. intracellularis* aún no se conocen.

Su principal mecanismo patogénico es la infección y la inducción de hiperplasia en los enterocitos (Lawson & Gebhart, 2000).

La inflamación no es una característica importante asociada con la infección, aunque a menudo se observa inflamación y necrosis superficial debido principalmente a infecciones bacterianas secundarias. Se cree que la inserción y la entrada en las células epiteliales de los intestinos ocurren solo en los enterocitos inmaduros de las criptas del intestino delgado. Sin embargo, Boutrup et al (2010ab) han demostrado que los enterocitos del vértice de las vellosidades también se infectan en etapas tempranas de la infección.

No se han caracterizado aún adhesinas o receptores específicos para *L. intracellularis*. Sin embargo, la adhesión y la entrada a las células parecen requerir una interacción específica bacteria-célula huésped (McOrist et al, 1997). El proceso de invasión no depende de la viabilidad de *L. intracellularis*, ya que organismos fijados en formol aún pueden ser internalizados por células eucariotas (Lawson et al, 1995). Pero es posible que el único flagelo unipolar presente en *L. intracellularis* (Lawson y Gebhart, 2000) esté involucrado en la colonización intestinal (Smith y Lawson, 2001). El mecanismo mediante el cual *L. intracellularis* escapa de la vacuola, que está rodeada por una membrana, hacia el citoplasma y como evita los efectos dañinos de la fusión fagolisosomal también se observa en otras especies varias de bacterias intracelulares, tales como: *Shigella*, *Listeria*, *Rickettsia* spp. y *Clostridium piliforme*.

PROLIFERACIÓN DE ENTEROCITOS

El mecanismo de inducción de la proliferación celular, una característica importante de la ileítis, aún no se ha explicado. Se sugirió una reducción temporal de la apoptosis inducida por la infección por *L. intracellularis* como un posible mecanismo implicado en la proliferación de enterocitos. Sin embargo, dos estudios publicados recientemente (Guedes et al, 2017; Huan et al, 2017) han demostrado que las criptas infectadas con *L. intracellularis* tienen en realidad más eventos apoptóticos que las no infectadas, lo que demuestra que la reducción de la apoptosis no es una explicación probable para la proliferación de enterocitos.

Hasta ahora, el mecanismo que induce la proliferación de enterocitos causada por *L. intracellularis* permanece sin resolver.

Los enterocitos parecen ser el único tipo de célula infectado por *L. intracellularis*. El antígeno bacteriano se ha demostrado en las tonsilas, la lámina propia del intestino, los ganglios linfáticos mesentéricos y el hígado. Sin embargo, la presencia de la bacteria en las criptas de la tonsila probablemente se deba a la contaminación ambiental y no a la infección, mientras que en los otros tejidos y órganos se supone que se trata de bacterias digeridas por los macrófagos. Por el contrario, Boutrup et al (2010b) utilizando hibridación fluorescente in situ, han demostrado la presencia de *L. intracellularis* viable en el citoplasma de células mononucleares en la lámina propia del intestino delgado. Plantearon la hipótesis de que la bacteria podría sobrevivir en los macrófagos, lo que podría ayudar a la propagación de la infección no solo por la porción apical de los enterocitos sino también a través de la superficie basolateral.

L. intracellularis parece iniciar una infección en el intestino delgado, principalmente yeyuno e íleon, y luego progresa al intestino grueso, donde se pueden observar infecciones y lesiones desde el ciego hasta el recto (Guedes et al, 2017).

Como resultado, a pesar de ser comúnmente llamada “ileítis”, se pueden encontrar infecciones y lesiones tanto en el intestino delgado como en el grueso.

La diarrea y la reducción del crecimiento, características comunes de las diferentes formas de presentación de la ileítis, se explicaron por la hiperplasia de enterocitos inmaduros y la consiguiente atrofia de las vellosidades, que son hallazgos histológicos característicos de la enfermedad.

Sin embargo, Vannucci et al. (2010) han demostrado que incluso los intestinos infectados sin atrofia clara de las vellosidades mostraron una absorción reducida de glucosa, potasio y cloruro.

Como resultado, la malabsorción observada en la ileítis no solo se debe a la atrofia de las vellosidades sino también a las posibles alteraciones moleculares y de la membrana proteica inducidas en los enterocitos hiperplásicos infectados.

En conclusión, la patogenia de *L. intracellularis* involucra mecanismos intrincados y complejos para evitar la digestión ácida en el estómago, evadir los mecanismos de digestión de los lisosomas presentes en los enterocitos, inducir la proliferación de enterocitos, bloquear su diferenciación durante la maduración y, a raíz de ello, producir modificaciones en la expresión de proteínas de la membrana externa, malabsorción y reducción del crecimiento.