



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA E SAÚDE
PÚBLICA/INSTITUTO DE VETERINÁRIA
SETOR DE ANATOMIA PATOLÓGICA (SAP)



Museu de Anatomia Patológica Carlos Tokarnia
(MAPCT)


Apoio - Núcleo de articulação de acervos e coleções (NAAC)

FICHA TÉCNICA DO ACERVO BIOLÓGICO DO MUSEU CARLOS TOKARNIA

PARATUBERCULOSE/DOENÇA DE JOHNE

PRINCIPAIS ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

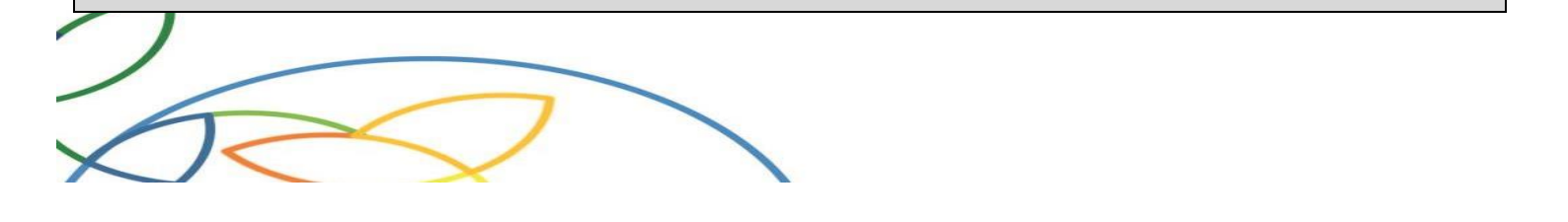
Paratuberculose ou Doença de Johne é uma enfermidade infecto-contagiosa causada por uma bactéria denominada *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (Map). que causa uma inflamação crônica severa da parede do intestino (enterite granulomatosa crônica). São afetados ruminantes domésticos (bovinos, bubalinos, caprinos e ovinos) e raramente equinos, suínos, carnívoros e aves. Há várias espécies de animais selvagens, incluindo veados, doninhas, alpacas, lhamas, lebres, raposas, roedores e primatas mantidos em cativeiro, que são naturalmente infectados, embora sem manifestação clínica. Esporadicamente ocorrem surtos da doença em coelhos selvagens. Suínos que convivem com bovinos infectados podem desenvolver aumento de linfonodos mesentéricos. A transmissão da bactéria para animais adultos é pouco comum, pois estes são mais resistentes. A infecção ocorre principalmente através da via oro-fecal, ou seja, pela ingestão de colostro, leite ou água contaminados por fezes de animais infectados, com ou sem sinais clínicos aparentes. Os bezerros se infectam principalmente no momento da amamentação, pelo contato com o úbere contaminado com fezes contendo a micobactéria. Em geral, os animais se infectam nos primeiros meses de vida; até dois anos de idade para os bovinos e bubalinos, e de até um ano (em geral nos primeiros 30 dias) para os pequenos ruminantes, sem que os mesmos apresentem quaisquer sinais clínicos. A bactéria também pode ser transmitida durante a gestação, através da placenta, embora os fetos não apresentem lesões. Os animais jovens são mais suscetíveis à infecção; essa maior susceptibilidade é atribuída à imaturidade do sistema imunológico. Os animais adultos são mais resistentes à infecção, e à medida que amadurecem há menor probabilidade de infecção, e por isso a transmissão é pouco comum nesse grupo de animais quando comparado a um grupo mais jovem. Nem todo animal que tem contato com animal doente se infecta, no entanto quando animais jovens convivem com animais adultos que estão na fase de eliminação do Map nas fezes, a chance de se infectar e adoecer (quando adultos) é grande. Animais com diarreia eliminam maior quantidade de Map em comparação com indivíduos assintomáticos. Raramente a bactéria é detectada nas fezes de animais com menos de dois anos de idade. O confinamento é um fator de alto risco, especialmente se há superlotação, por isso o gado leiteiro é mais afetado. O fato de os animais beberem água diretamente em açudes e não em bebedouros, a manutenção de animais em áreas alagadiças, o hábito de permanecerem aglomerados por longos períodos, especialmente dentro de açudes, comportamento especialmente típico dos búfalos, e a amamentação de vários bezerros em uma só mãe (ama de leite) podem contribuir para acelerar a disseminação da bactéria no rebanho. O índice de morbidade é alto, a mortalidade em geral é baixa (em torno de 1% ao ano) e o índice de letalidade é alto (100%). Há indícios da participação do Map como agente que causa, ou pelo menos participa da ileocolite granulomatosa, uma enfermidade do intestino de humanos, conhecida como doença de Crohn. Independente da fase da infecção, tem sido relatada a presença dessa bactéria no leite cru e



pasteurizado, bem como em outros produtos de origem animal. Embora não exista um programa oficial de prevenção e controle da paratuberculose no Brasil, a Organização Mundial de Saúde Animal recomenda a adoção de boas práticas sanitárias e de manejo do rebanho. O grande problema do controle da paratuberculose provém da dificuldade de se detectar animais infectados que não mostram sinais clínicos (longo período de incubação), da eliminação constante do agente pelas fezes, dos numerosos casos subclínicos da doença no rebanho, da baixa sensibilidade dos testes diagnósticos disponíveis e da prolongada resistência do Map no ambiente contaminado. Os animais na fase subclínica são os indivíduos mais importantes do rebanho, pois também são fonte de infecção. Porém ainda há a dificuldade de se identificar esses animais pelos testes laboratoriais disponíveis; ainda não há um método prático e econômico que possa ser usado como uma ferramenta para o controle. No Brasil não existem vacinas disponíveis. Alguns estudos sugerem que *M. avium* subsp. paratuberculosis pode estar envolvido na doença de Crohn, uma enterite crônica de humanos caracterizada por períodos de mal-estar, dor abdominal, perda de peso crônica e diarreia, com remissões e recaídas. Inicia geralmente em pacientes de entre 16 e 25 anos de idade e persiste por toda vida.

PRINCIPAIS ASPECTOS CLÍNICOS

A manifestação clínica geralmente está relacionada a eventos estressores como: doenças intercorrentes ou concomitantes, manejo nutricional deficiente, mastites recidivantes, alterações da esfera reprodutiva como partos distócicos, alta produção de leite, dentre outros. Esses eventos podem antecipar o aparecimento ou agravar os sinais clínicos. Em propriedades foco-positivas onde os animais são mantidos em condições precárias, e a criação dos recém-nascidos junto com os adultos, especialmente no pós-parto, a prevalência da doença é mais alta. O curso da doença geralmente varia de 3 a 6 meses, podendo durar apenas 2 semanas em bovinos, mas em ovinos e caprinos a evolução, na maioria das vezes, é menor. Em bovinos e bubalinos os primeiros sinais clínicos aparecem a partir de 2 anos de idade, porém é mais frequente em animais adultos e idosos. Em ovinos e caprinos a doença geralmente aparece em animais acima de 1 ano de idade. A debilidade imunológica aumenta a suscetibilidade à infecção. Em bovinos e bubalinos, a doença clássica caracteriza-se por perda progressiva de peso apesar do apetite normal ou até exacerbado, desidratação, diarreia crônica intermitente, semifluida e homogênea, não responsiva a tratamentos e que, progressivamente torna-se profusa e líquida, eliminada sob forma de jatos. A temperatura corporal é normal e há edema submandibular. Com declínio da condição corporal esse quadro progride para a redução da eficiência produtiva; a fase terminal culmina com caquexia e morte. Em ovinos e caprinos há maior dificuldade de se identificar a doença, pois a sintomatologia, quando presente, é inespecífica, e caracteriza-se por emagrecimento progressivo e emaciação, que se estende de semanas a meses. Os animais não apresentam a diarreia profusa e intermitente característica da paratuberculose bovina. As fezes apresentam-se no máximo amolecidas, sem seu formato característico, talvez devido à perda da eficiência do cólon dessas espécies em reabsorver eletrólitos e fluidos. Há relatos de abortos e nascimento de neonatos fracos. Ainda são descritos tosse e dificuldade respiratória, desidratação, edema submandibular, arritmia cardíaca, áreas de alopecia com formação de crostas, e pelos ásperos e quebradiços. O apetite permanece inalterado a exacerbado. Ovinos podem apresentar falhas na pelagem e despigmentação. Os caprinos tendem a ficar mais deprimidos e letárgicos que os ovinos. No hemograma, pode aparecer moderada anemia e hipoproteinemia.



PRINCIPAIS ASPECTOS MACROSCÓPICOS

Em bovinos e búfalos com paratuberculose, as lesões mais características estão presentes na fase adiantada da doença, quando os sinais clínicos estão bem evidentes. Observam-se vasos linfáticos subserosos intestinais e mesentéricos proeminentes, esbranquiçados, com aspecto varicoso e com nodulações (linfangite granulomatosa). A linfangite é um achado importante para o diagnóstico da paratuberculose. Embora as lesões mais importantes ocorram no intestino delgado, nos casos mais graves se estendem desde o duodeno até o reto, e consiste no espessamento da parede intestinal, que adquire aspecto cerebroide e/ou anelado devido à formação de rugas semelhante a giros e sulcos cerebrais, e pregas transversais na mucosa, com aspecto microgranular em sua superfície. Os linfonodos mesentéricos encontram-se aumentados de tamanho, e ao corte, edematosos, protraídos, e flui grande quantidade de líquido leitoso. Eventualmente se observa mineralização da íntima das grandes artérias, sob forma de placas ou áreas enrugadas, o que lhes confere um aspecto esbranquiçado e opaco. Nos pequenos ruminantes, o acentuado espessamento da mucosa intestinal com aspecto cerebroide, típico de bovinos, se presente, ocorre com menor intensidade. Em geral os animais são muito magros, até caquéticos, e com achados macroscópicos mínimos, que se caracterizam por parede intestinal espessada e enrugada, mucosa intestinal com aspecto granular, com ou sem ulcerações multifocais e aumento dos linfonodos mesentéricos. Em geral o espessamento e edema ocorrem do íleo ao cólon, mas nos ovinos pode se estender do duodeno ao ceco. A cor da mucosa intestinal e dos linfonodos adjacentes pode estar alaranjada a amarelada, devido a uma cepa pigmentada da micobactéria. Em ambas as espécies se observam granulomas caseificados e, eventualmente, calcificados na mucosa, submucosa, serosa, e nos linfonodos mesentéricos. Lesões extra intestinais incluem carcaça com emaciação e edematosa, hidropericárdio, atrofia e necrose da gordura. Linfonodos de outras regiões do organismo, fígado, baço, pulmões e outros órgãos podem conter lesões granulomatosas focais, mineralizadas ou não, lesões essas que podem ser confundidas com as da linfadenite caseosa ou tuberculose.

PRINCIPAIS ASPECTOS MICROSCÓPICOS

Na forma tuberculoide ou “paucibacilar”, o infiltrado inflamatório da mucosa e submucosa do intestino delgado é composto de linfócitos e alguns macrófagos contendo poucas micobactérias; esta forma está relacionada à marcada resposta imune celular e corresponde ao início ou à fase latente da infecção. Na forma lepromatosa ou “multibacilar” há intensa infiltração granulomatosa com formação de células gigantes de Langhans que contém inúmeros BAARs na mucosa e submucosa do intestino delgado e grosso; esta forma está associada à forte resposta humoral que ocorre nos estágios mais adiantados da enfermidade. Nessa forma as vilosidades apresentam-se espessadas e colapsadas. Observam-se ainda, proliferação fibroblástica e neurite linfocítica ao redor dos plexos nervosos mioentéricos de Meissner e de Auerbach, linfangiectasia e linfangite granulomatosa na subserosa. As secções dos linfonodos mesentéricos apresentam, igualmente, lesões de natureza granulomatosa, nas zonas cortical, paracortical e medular, e presença de BAARs. Granulomas no parênquima hepático também ocorrem nos bovinos e bubalinos. Em pequenos ruminantes que apresentam sinais clínicos, as lesões histológicas variam, e podem ocorrer de três formas: 1) o tipo tuberculoide (“paucibacilar”) no qual há presença de granulomas na mucosa intestinal, com células epitelioides e células gigantes, e com poucas micobactérias ou mesmo ausência delas (as lesões são semelhantes às da tuberculose); ocorre uma forte resposta imunológica celular. 2) o tipo lepromatosa (“multibacilar”) no qual se observa infiltrado inflamatório difuso


composto por células epitelioides com numerosos bacilos no intestino e nos linfonodos mesentéricos, também com numerosas micobactérias intracelulares; há forte resposta imunológica humoral. 3) e a chamada de forma limitrofe (*border line form*), na qual ocorrem as duas formas lepromatosa e tuberculoide associadas, os animais tendem a apresentar os sinais clínicos mais graves. Nessa última forma as lesões podem ser confundidas com linfadenite caseosa e também com tuberculose. Nesses casos também há granulomas no parênquima hepático, principalmente periportais, e granulomas peribronquiolares e nos pulmões. Contudo, nessas lesões extra intestinais não se observam os bacilos álcool ácido resistentes (BAARs). Os esfregaços de fezes e raspados de mucosa intestinal, submetidos à técnica de Ziehl-Neelsen para detecção dos bacilos através de exame microscópico, apesar de rápidos, fáceis e baratos, possuem baixa sensibilidade. São mais sensíveis nos estágios mais adiantados da doença, e são de pouco valor nos casos subclínicos. A técnica de imunohistoquímica (IHQ) é comumente utilizada para detectar e caracterizar os agentes no contexto da lesão histológica; tem vantagem em relação a outras técnicas de detecção da infecção, pois pode ser utilizada quando os animais ainda não apresentam sinais clínicos da doença. Pode ser considerada uma técnica diagnóstica em casos de animais subclínicos em que a coloração pelo Ziehl-Neelsen resultou negativa. Deve-se considerar que há possibilidades de reações cruzadas, na IHQ, entre *Mycobacterium* spp. e *Corynebacterium pseudotuberculosis* (linfadenite caseosa). Pesquisas recentes realizadas com testes de IHQ em bovinos de abate, oriundos de áreas com presença comprovada da paratuberculose, resultaram positivos, mesmo na fase subclínica da doença.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Doenças caquetizantes e debilitantes (abscesso hepático, linfossarcoma, reticuloperitonite crônica, pielonefrite, tuberculose)
 Enfermidades que cursam com diarreia crônica:
 Coccidiose
 Deficiência de cobre condicionada ou secundária ao excesso de enxofre e molibdênio
 Disenteria de inverno (coronavírus)
 Diarreia viral bovina (BVD) – (pestivirus)
 Acidose ruminal láctica
 Intoxicação crônica por fluor
 Enfermidades que provocam inflamação granulomatosa (intoxicação por polpa cítrica ou por *Vicia* sp.)
 Parasitoses gastrointestinais, especialmente hemoncosose (*Haemonchus* spp.)
 Salmonelose

Colaboradores:	<i>Marilene de Farias Brito Queiroz</i>
	Jade Manhães de Souza Bastos

Informações do responsável pelo preenchimento da Ficha de catalogação

COORDENADOR:	<i>Marilene de Farias Brito Queiroz</i>	DATA:	26-3-2022
REVISOR:	<i>Ticiano do Nascimento França</i>	DATA:	26-3-2022
REVISOR:	<i>Vivian de Assunção Nogueira Carvalho</i>	DATA:	25-5-2022
		Apoio:	 LabDoc





Principais sinais clínicos da paratuberculose em bovinos e búfalos: acentuado emagrecimento e edema submandibular.





Diarreia profusa, eliminada em jatos, em uma vaca com paratuberculose.





Alimentação em cocho coletivo e confinamento, especialmente se há alta taxa de lotação, são fatores de risco que podem contribuir para a dispersão da paratuberculose no rebanho.



Aspecto anelado das alças intestinais em bovino com paratuberculose.



Vasos linfáticos da parede do intestino espessados e tortuosos em bovino e com paratuberculose.



Aspecto enrugado e avermelhado da mucosa do intestino delgado em bovino com paratuberculose.



Aspecto enrugado e cerebriforme da mucosa do intestino delgado em bovino com paratuberculose.



Aspecto enrugado e cerebriforme da mucosa do intestino delgado em bovino com paratuberculose.



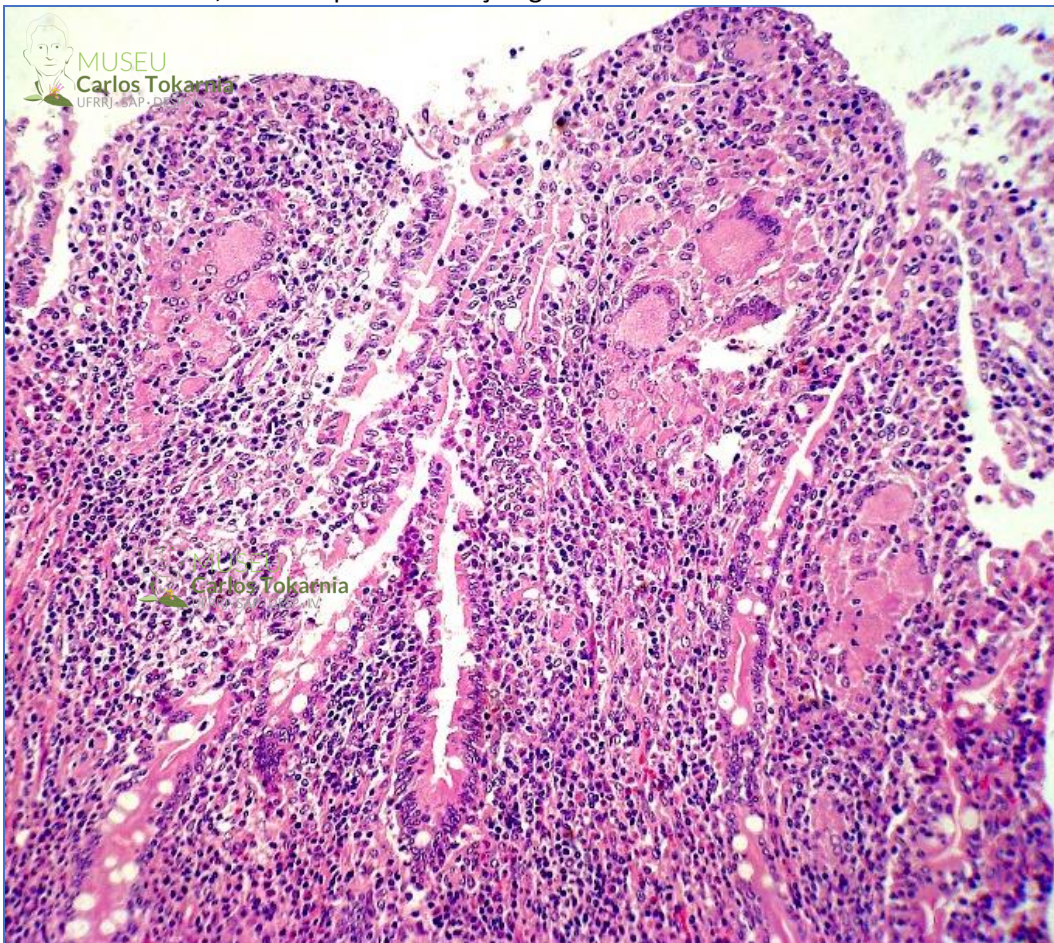
Aspecto enrugado e cerebriforme da mucosa do intestino delgado em bovino com paratuberculose.



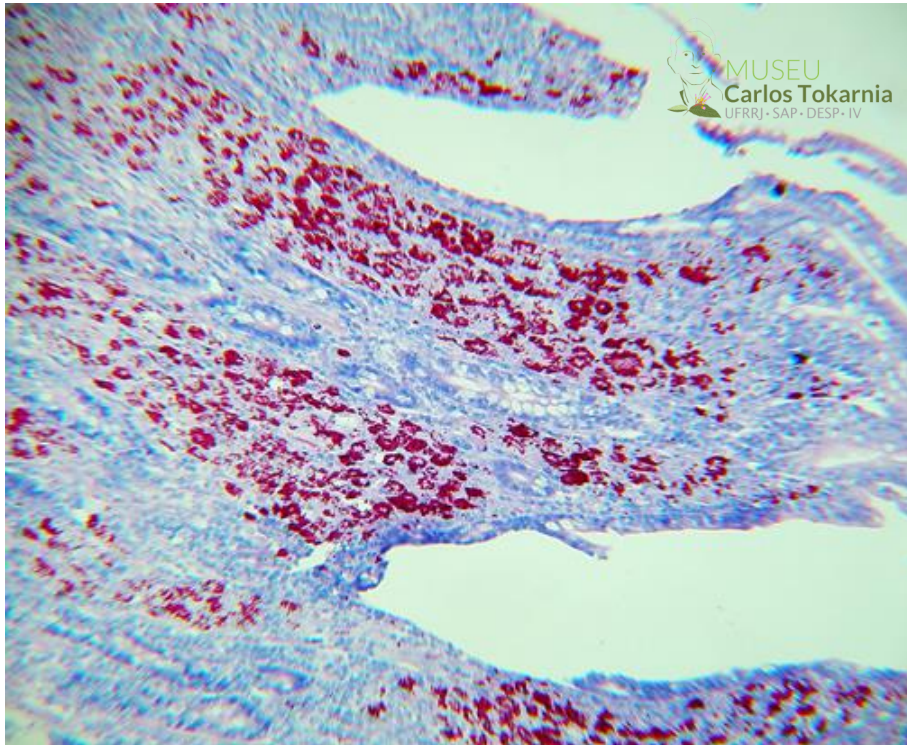
Aspecto enrugado e cerebriforme da mucosa do intestino delgado em bovino com paratuberculose.



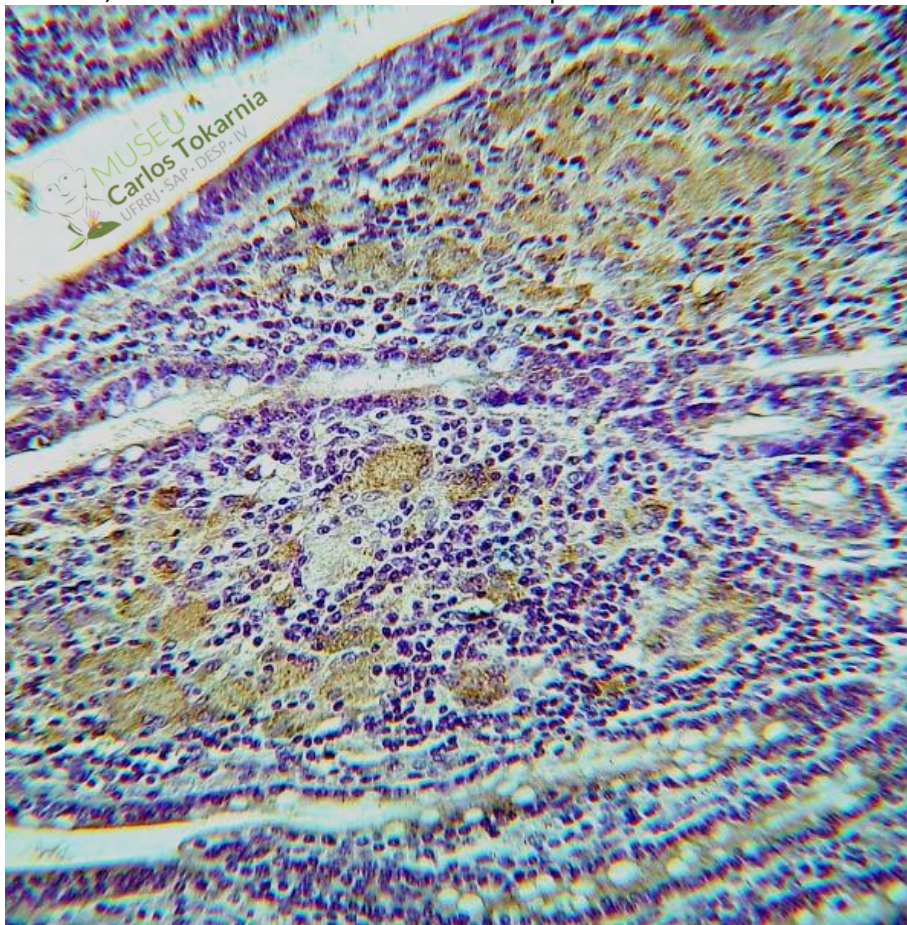
Corte histológico submacroscópico do intestino delgado de bovino com paratuberculose, que revela o acentuado espessamento ondulado das vilosidades da mucosa intestinal, causada pela inflamação granulomatosa.



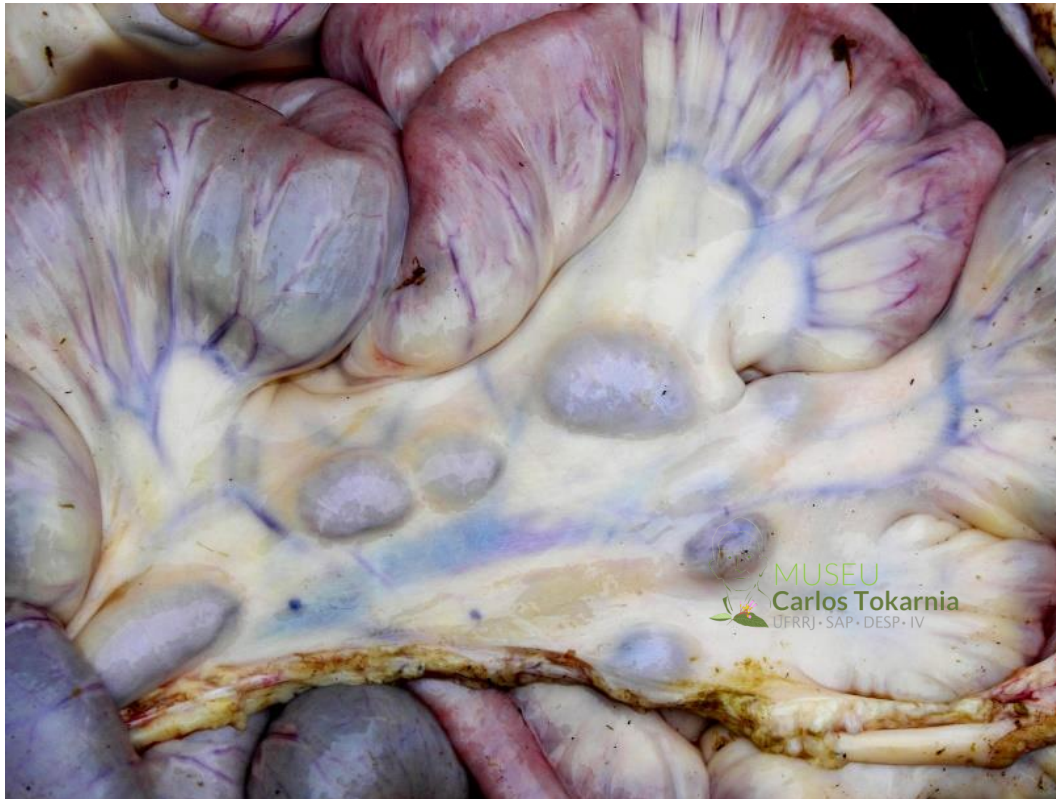
Corte histológico do intestino delgado de búfalo com paratuberculose, que evidencia o acentuado infiltrado inflamatório granulomatoso, com presença de células gigantes.



Bacilos álcool-ácido resistentes (BAARs) de *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (*Map*) aparecem marcados, pela coloração de Ziehl-Neelsen, na mucosa intestinal de búfalo com paratuberculose.



Fragmento de mucosa de íleo de vaca com paratuberculose, revela marcação positiva pela imuno-histoquímica LSAB peroxidase DAB.



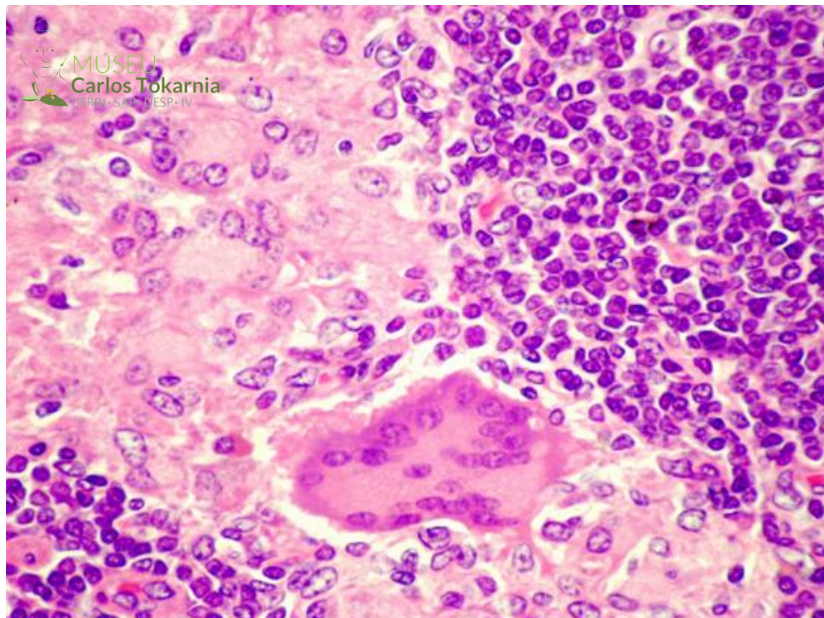
Aumento dos linfonodos mesentéricos em bovino com paratuberculose.



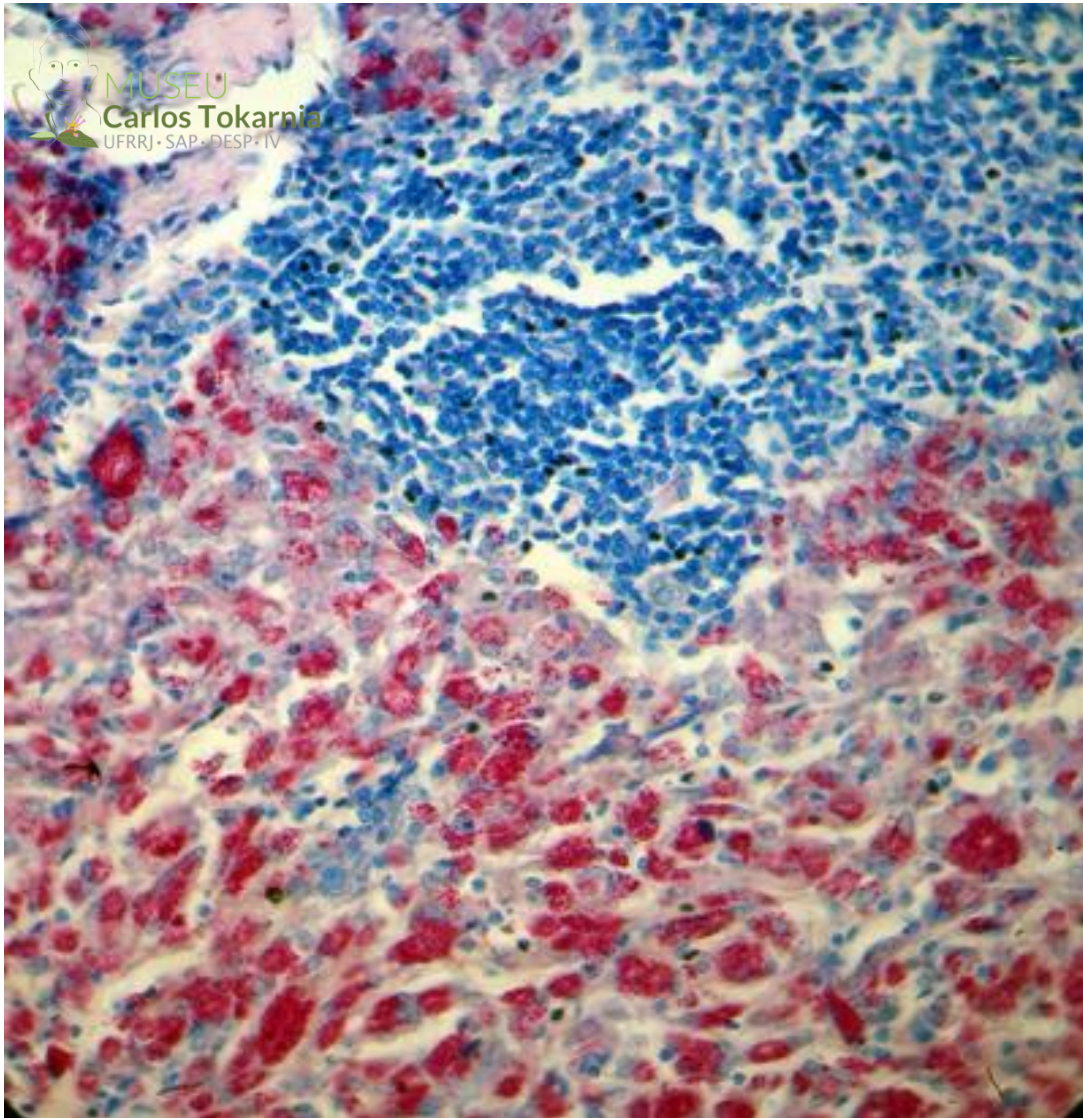
O corte de linfonodos mesentéricos de bovino com paratuberculose mostra áreas multifocais a coalescentes, irregulares e claras disseminadas por todo parênquima.



Linfonodo mesentérico de bovino com paratuberculose; são vistas áreas claras predominantemente no córtex, e acúmulo de líquido leitoso no hilo.



Inflamação granulomatosa com células gigantes em linfonodos mesentéricos de bovino e búfalo com paratuberculose.



Bacilos álcool-ácido resistentes (BAARs) de *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (*Map*) aparecem marcados pela coloração de Ziehl-Neelsen, em linfonodo mesentérico de búfalo com paratuberculose.