

## COMPLEJO ENTERITIS MUCOIDE DEL CONEJO. I. DESCRIPCION DE CASOS DE OCURRENCIA NATURAL\*

José Darío Mogollón G.\*\*  
Néstor E. Peña B.  
Martha C. de Jimeno  
Germán Rodríguez M.

### 1. INTRODUCCION

En el país en el año de 1975, irrumpió en forma epidémica la entidad patológica denominada "Complejo Enteritis Mucoide\*\*\*", afectando gravemente la industria cunícula de la Sabana de Bogotá y con menor intensidad la de otras regiones geográficas, determinando en algunos casos el fracaso de varios planteles comerciales.

Por la controversia existente en la literatura sobre la etiología y características de presentación de la enfermedad y considerando que ésta ha continuado presentándose en forma esporádica, como también para tratar de aumentar los conocimientos que hasta el presente se tienen sobre la misma, se decidió realizar el presente trabajo que tuvo como objetivo caracterizar la entidad bajo los aspectos clínico, histopatológico y de diagnóstico toxicológico y microbiológico, mediante el estudio de los casos de ocurrencia natural llegados al laboratorio de Investigaciones Médicas Veterinarias (LIMV), en Bogotá desde 1975 hasta 1980.

### 2. REVISION DE LITERATURA

La Enteritis Mucoide (E.M.) es una enfermedad subaguda, fatal de los conejos jóvenes cuya etiología no está definida y que se ha constituido en uno de los principales problemas en criaderos de conejos para fines comerciales o de laboratorio (4, 7, 13, 24). La enfermedad fue inicialmente descrita en 1929 por el Departamento de Ganadería de Los Angeles, pero sólo a partir de 1940 se inició la búsqueda de la causa, tratamiento y prevención (7, 25).

La enfermedad también se ha descrito con los nombres de Enteritis, Complejo Enteritis del Conejo e Hipoamilasemia Neonatal de los Conejos (10, 11, 15, 25). Flatt y colaboradores en 1974, consideraron que

el término "Enteritis Mucoide" era poco acertado, debido a que el cuadro inflamatorio del intestino no estaba muy definido (4). Sin embargo, Meshorer en 1976, Whitney en 1977 y Prescott en 1978, continuaron denominando la enfermedad como Enteritis Mucoide y describieron las lesiones histopatológicas a nivel del intestino delgado (12, 17, 23).

Hurts en 1949, de acuerdo con lo citado por Kruijningen y Williams (7) realizó la primera descripción de los signos clínicos y lesiones macroscópicas de la E.M. La enfermedad afecta con mayor frecuencia a conejos entre 6 y 10 semanas de edad, pero puede presentarse a cualquier edad. La rata de mortalidad disminuye gradualmente al aumentar la edad (24).

Whitney (24, 25) introdujo el término Complejo Enteritis, para designar un grupo de enfermedad que incluye la enteritis mucoide, la tiftitis, tiftitis-diarrea y enteritis hemorrágica y sugiere que estas condiciones tienen un origen multifactorial, considerando las siguientes etiologías: cambios de manejo, cambios en la dieta, bacterias como *E. coli* y *C. perfringens*, hongos como *Saccharomycopsis guttulatus* y protozoarios como coccidias.

McCuiston en 1964 (11), sugirió la posibilidad de que la E.M. fuera ocasionada por una hipoamilasemia neonatal, sin embargo Arrington y Wallace (2) demostraron que el suministro de diastasa a conejos jóvenes no contrarrestaba la enfermedad. Esta evidencia dejó sin base la teoría de que la deficiencia de una enzima era la causa de la enfermedad. Investigaciones recientes sugieren que la enfermedad es de origen multifactorial, pero los estudios realizados no han sido concluyentes (12, 23, 24, 25).

Los brotes de E.M. se manifiestan en dos formas: brotes explosivos con elevada mortalidad y brotes de poca intensidad, pero con mortalidad permanente durante un tiempo prolongado (24). Los signos de la enfermedad son anorexia, somnolencia, erizamiento del pelo, aspereza del mismo, polidipsia, timpanismo y

\* Contribución de los Programas Nacionales de Patología-Toxicología y Enfermedades Infecciosas y Epidemiología (División de Ciencias Veterinarias), Instituto Colombiano Agropecuario, ICA.

\*\* Respectivamente: Médico Veterinario, M.S. Programa de Patología-Toxicología. Médico Veterinario, Programa de Patología-Toxicología. Químico, Programa de Patología-Toxicología y Médico Veterinario, M.S. Programa de Enfermedades Infecciosas y Epidemiología. Laboratorio de Investigaciones Médicas Veterinarias (LIMV) Apartado Aéreo 151123, Bogotá.

\*\*\* Informe Anual, Servicio Nacional de Diagnóstico, ICA. 1975.

evacuación intestinal de un material mucoso semejante a la gelatina; los conejos afectados dan muestras de padecer un gran dolor, toman una posición sentada típica con apariencia jorobada y permanecen inclinados sobre la vasija del agua; también es frecuente observar rechinar de los dientes y la temperatura casi siempre es subnormal (4, 5, 7, 9, 11).

Las lesiones macroscópicas están confinadas al tracto digestivo, ganglios linfáticos y vesícula biliar. El estómago se observa distendido hasta dos veces su tamaño normal y su contenido es translúcido o acuoso. El ciego aparece impactado con un contenido seco. El colon se encuentra distendido y contiene un moco claro de aspecto gelatinoso, cuya consistencia varía de semilíquida al de un tapón pegajoso que puede removerse del colon abierto como un molde transparente. El intestino delgado se encuentra también distendido y contiene un material líquido semimucoso de que puede reconocerse a través de la pared (4, 7, 10, 13, 15, 16). Los ganglios linfáticos mesentéricos se encuentran ligeramente aumentados de tamaño; el hígado presenta aumento de volumen y la vesícula biliar en algunas ocasiones está distendida (7, 24).

La E.M. se caracteriza microscópicamente por producir un aumento del tamaño y número de las células caliciformes del epitelio intestinal, especialmente a nivel del ileon; sin embargo esta hiperplasia se puede observar también en el duodeno y yeyuno (3). Flatt y colaboradores (4) afirman que fuera de estos hallazgos el intestino delgado se encuentra histológicamente normal, sin cambios inflamatorios apreciables. No obstante Meshorer (12), describe que en casos de conejos muertos en forma aguda por E.M. se observa edema de la lámina propia y de la submucosa, acompañado por una reacción inflamatoria consistente en neutrófilos distribuidos profusamente en el tejido edematoso y que en casos subagudos se observa gran número de células plasmáticas y linfoides en la lámina propia. El intestino grueso presenta una mucosa hiperplásica donde predominan las células caliciformes. El aumento de estas células mucoides se puede corroborar con una coloración de Schiff con ácido peryódico o P.A.S. (7, 25). En la lámina propia se puede observar congestión de los vasos sanguíneos y pequeñas áreas hemorrágicas. En la luz intestinal se nota la presencia de restos celulares, resultado de la descamación intestinal y neutrófilos escasos (7). El diagnóstico se debe fundamentar en la historia clínica, en las observaciones de la necropsia y en la epidemiología del brote.

Mack (9), considera que la E.M. es más frecuente en plantales seleccionados genéticamente y cuya alimentación está constituida esencialmente por concentrados. Whitney (25), afirma que la dieta es uno de los factores más importantes dentro de las múltiples causas que ocasionan la enfermedad. Además, se conoce que muchas de las semillas y granos que se

emplean en la fabricación de alimentos concentrados están expuestos a sufrir contaminación por diversos tipos de hongos en el campo y durante su almacenamiento (6, 8, 22, 26).

### 3. MATERIALES Y METODOS

Para caracterizar la entidad bajo los aspectos clínico, histopatológico y de diagnóstico toxicológico y microbiológico, se estudiaron 45 casos de ocurrencia natural de la enfermedad, provenientes de 15 plantales, localizados en la Sabana de Bogotá y algunas áreas geográficas vecinas.

La presentación, el curso y la sintomatología de las enfermedades fueron evaluadas a través del estudio de las historias clínicas de los brotes, las alteraciones macro y microscópicas a través de la realización de necropsias y toma de muestras de los diferentes órganos, las cuales se fijaron en formalina tamponada al 10%, se sometieron a un procesador de tejidos\* y una vez obtenidos los bloques de parafina se efectuaron cortes histológicos de un espesor de cinco micras, utilizando para ello un microtomo\*\*, se colorearon con hematoxilina-eosina, según la técnica establecida en el laboratorio de histopatología del LIMV, empleándose además algunas coloraciones especiales como GRAM para microorganismos y PAS para mucopolisacáridos.

Para el examen microbiológico, se recolectaron al momento de la necropsia muestras en cantidad aproximada a un gramo de hígado y de contenido mucoso de las diferentes porciones del tracto digestivo, con el objeto de caracterizar los microorganismos predominantes en éstas. Los cultivos se realizaron en los medios básico perfringens (MBP), modificación del medio Shaidi-Ferguson perfringens (SFP), de acuerdo con Alvarez y colaboradores (1) y en agar sangre y agar McConkey, según las técnicas establecidas en el laboratorio de Bacteriología Diagnóstica del LIMV.

Finalmente de los 15 plantales afectados, se recolectó igual número de muestras de alimentos concentrados que eran suministrados al momento del brote, a fin de determinar su posible contaminación por aflatoxinas. El análisis químico de las muestras se realizó mediante la extracción de la aflatoxina B<sub>1</sub> con acetona:agua (85:15) y partición de la capa acetona:agua con benceno, la cuantificación se realizó por cromatografía de capa fina sobre Silica-gel contra estándares de la toxina de concentración conocida, de acuerdo con los métodos descritos por Rodricks y Stoloff (18) y Stoloff y colaboradores (19). La presencia de la aflatoxina se confirmó utilizando la prueba química de aspersión con ácido sulfúrico y el empleo de dos solventes de polaridad diferente: cloroformo, acetonitrilo, 2-propanol (93:5:2) y benceno, metanol, ácido acético (18:1:1).

\* Autotechnicon. Model 2A. The Technicon Col. Chauncy, N.Y.

\*\* Microtome. Model 280 American Optical Co. Buppalo, N.Y.

#### 4. RESULTADOS Y DISCUSION

Mediante el estudio de la historia clínica, los brotes de E.M. estudiados hasta la fecha se han caracterizado por ser de presentación epidémica y por cursar con una elevada mortalidad y morbilidad en los grupos de edad, aunque los gazapos pueden afectarse con mayor frecuencia. El curso de la enfermedad generalmente es corto (2 - 3 días), a pesar de que en ocasiones puede prolongarse hasta por seis días. La sintomatología más comúnmente observada incluye: rechinar de dientes, inapetencia, polidipsia, debilidad, timpanismo, diarrea profusa, prostración y muerte.

El problema desaparece repentinamente, pero en ocasiones se establece por períodos mas o menos prolongados causando muertes esporádicas.

A la necropsia, las lesiones anatomopatológicas son similares a las descritas en la literatura, observándose usualmente: distensión del estómago por gas y un contenido semifluido, distensión del intestino delgado por un material blanquecino o rojizo de consistencia mucoide y presencia de tapones de moco en el colon y ciego con un contenido líquido o semisólido. En los demás órganos no se han observado lesiones macroscópicas aparentes.

Microscópicamente las lesiones observadas en las diferentes porciones del intestino delgado corresponden a un cuadro de enteritis mucoide aguda, caracte-

rizado por pérdida de la extremidad de las vellosidades, con descamación y necrosis de las células epiteliales e infiltración de la lámina propia por células mononucleares, principalmente linfocitos y heterófilos. En todos los casos fue muy evidente la presencia de abundante material mucoide en la luz del intestino y especialmente a nivel del yeyuno, ileon e intestino grueso (Figuras 1, 2, 3). Las coloraciones especiales permiten visualizar microorganismos gram positivos de forma bacilar, hiperplasia de las células caliciformes (PAS positivas) y estructurales levaduriformes tipo *Saccharomycopsis* sp. En el hígado, generalmente se observan cambios de metamorfosis grasa de diferente intensidad y en los demás órganos no se observan cambios histopatológicos significativos.

Los exámenes bacteriológicos realizados a partir de los tapones de moco y fragmentos de hígado de los conejos afectados por E.M. demostraron la presencia de cantidades extraordinarias ( $1 \times 10^9$ /gramo) de *C. perfringens* y en menor proporción de *E. coli* y otros microorganismos.

Los análisis químicos practicados a las 15 muestras de alimentos concentrados, asociados con la presencia de casos de ocurrencia natural de E.M. permitieron detectar niveles de aflatoxina B<sub>1</sub> que oscilaron entre 80 y 300 partes por billón (ppb), con un promedio y una desviación estándar de  $188 \pm 83,8$  (Tabla 1).

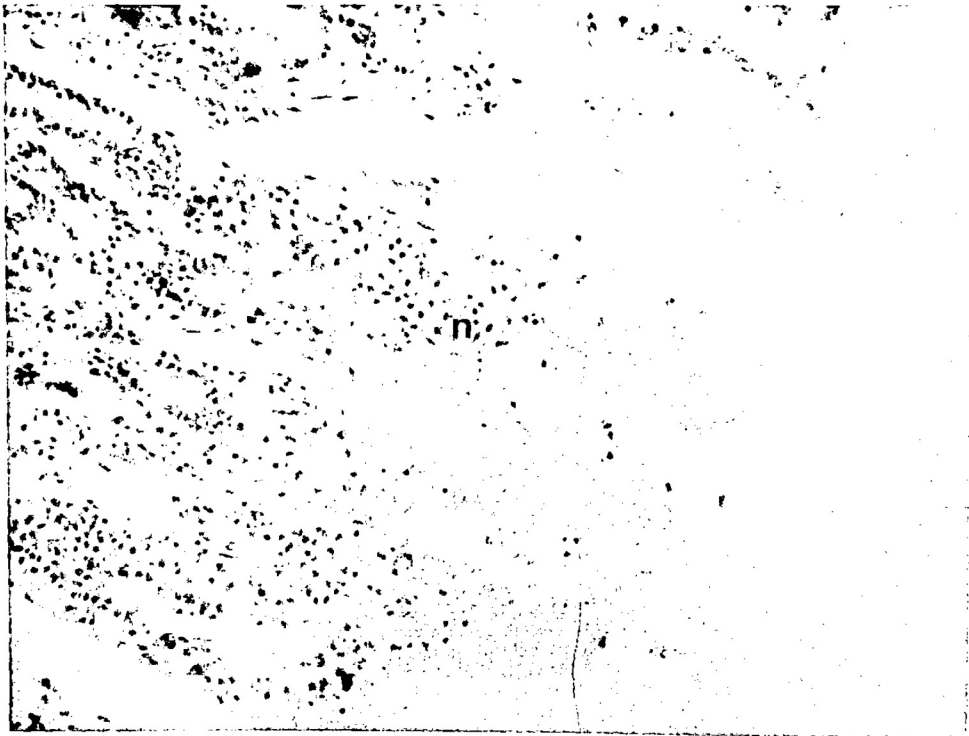


FIGURA 1. Enteritis Mucoide. Caso de ocurrencia natural. Nótese la necrosis de la extremidad de las vellosidades del intestino delgado (n). E-E. 160X.

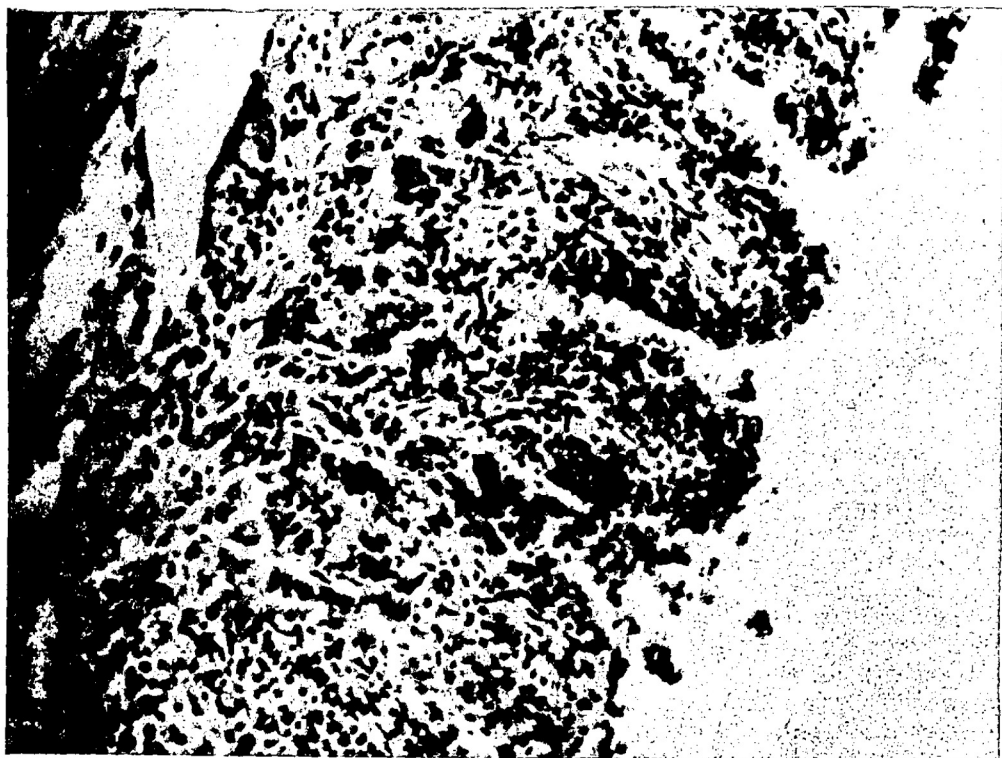


FIGURA 2. Enteritis Mucoide. Caso de ocurrencia natural. Nótese la alteración total de la mucosa del yeyuno (m) por el proceso necrótico. Infiltración de heterófilos y linfocitos (i). H-E. 160X.



FIGURA 3. Enteritis Mucoide. Caso de ocurrencia natural. Nótese la presencia de moco abundante (m) en la luz del intestino delgado. H-E. 160X.

TABLA 1. Enteritis Mucoide. Niveles de Aflatoxina B<sub>1</sub> en alimentos concentrados asociados con casos de ocurrencia natural en conejos.

Alimentos concentrados No.	Niveles de Aflatoxina B <sub>1</sub> (ppb)
4	80
4	160
4	240
3	300
15	$\bar{X} \pm D.E.$ 188 $\pm$ 83,8

Por los resultados obtenidos a través de la caracterización clínica y por las lesiones macro y microscópicas observadas en los casos de ocurrencia natural analizados en este estudio, se puede apreciar una gran similitud entre estos hallazgos y los descritos por los diferentes investigadores para la E.M. (3, 4, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 23 y 24).

Los aislamientos de altas concentraciones de microorganismos tipo *C. perfringens* y *E. coli*, concuerdan con los signos enterotoxigénicos observados en esta enfermedad: meteorismo, enteritis mucoide y muerte repentina con o sin diarrea (20) y coinciden con los resultados obtenidos por Whitney (25), quien cita aislamientos frecuentes de *C. perfringens*, a partir del intestino delgado de conejos afectados por enteritis sin etiología definida.

Por otra parte, a pesar de que hasta el presente no se conocen resultados de investigaciones realizadas en la especie cunicula, con alimentos contaminados natural o artificialmente con aflatoxinas y conociendo su acción patógena especialmente a nivel hepático (14), se puede suponer con alguna base que los hallazgos de aflatoxina B<sub>1</sub> en las muestras de alimentos concentrados, pueden estar jugando un papel predisponente en la presentación de la enfermedad, lo cual estaría de acuerdo con los postulados de Torres (20, 21), quien considera que las lesiones hepáticas producidas por las aflatoxinas pueden facilitar la proliferación de microorganismos normales en el intestino del conejo complicando el cuadro de la enfermedad y con las consideraciones de Mack (9), quien afirma que la presentación de la E.M. es más frecuente en los planteles cuya alimentación la constituyen esencialmente los concentrados.

## 5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. Los resultados clínicos, de presentación de la enfermedad y las lesiones macro y microscópicas encontradas en el estudio de los casos de ocurrencia natural de E.M., permiten caracterizar ampliamente la entidad y concluir que sus manifestaciones son similares a las descritas en la literatura.

2. Los aislamientos de microorganismos tipo *C. perfringens* en grandes cantidades y de *E. coli* y otros organismos en menor proporción, sugieren la posibilidad de que estos agentes se encuentran comprometidos en la presentación de la enfermedad, haciéndose necesario establecer en futuros trabajos la participación real que pueden tener en la etiología de la entidad.

3. Finalmente, los hallazgos inesperados de aflatoxina B<sub>1</sub> en las muestras de alimentos concentrados utilizados en los planteles con brotes de E.M., sugieren que estas toxinas pueden estar asociadas como causa predisponente de la enfermedad y ponen de manifiesto la importancia de realizar estudios que busquen esclarecer sus efectos patológicos en la especie cunicula, máxime cuando a nivel mundial el material existente sobre este tópicó es muy escaso.

## 6. RESUMEN

Se realiza una descripción clínica de las características de presentación y de los hallazgos macro y microscópicos de casos de ocurrencia natural del Complejo Enteritis Mucoide del Conejo. Se describen también los aislamientos de microorganismos tipo *C. perfringens* y *E. coli* a partir de muestras de hígado y de contenido intestinal mucoide de los animales afectados y de aflatoxina B<sub>1</sub> en muestras de alimentos concentrados utilizados en los planteles en el momento del brote.

Por los resultados obtenidos, se encontró una gran similitud entre lo observado para la enfermedad en nuestro medio y las descripciones que sobre la misma se encuentran en la literatura sobre los aspectos clínicos y patológicos. Se discute el posible papel de los microorganismos aislados y se sugiere por primera vez que las aflatoxinas pueden estar asociadas con la presentación de la enteritis mucoide.

## 7. SUMMARY

### Complex mucoïd enteritis in rabbits I a description of cases occurring naturally

The clinical observations together with the macro and microscopical findings in cases of natural occurring complex muoïd enteritis were recorded. The isolations of *Clostridium perfringens* and *Escherichia coli* from the livers and mucoïd intestinal contents were also described ther with the levels of aflatoxin B<sub>1</sub> in samples of concentrates which were being used on the farms at the time of the outbreak.

From the results obtained it was found a great similarity between the condition described in the literature and the clinical and pathological findings of this outbreak.

The significance of the bacteriological isolates together with the possibility that Aflatoxin may be associated qith mucoïd enteritis was discussed.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ALVAREZ, N.; TORRES-ANGEL, M.J.; OSPINA, B.O. Prevalencia de contaminación microbiológica en alimentos para aves y materias primas para su elaboración. Bogotá Universidad Nacional de Colombia. 1975. 15 p. (Sin publicar).
2. ARRINGTON, L.R.; WALLACE, L.J. The effect of diastase upon mucoid enteritis and growth of rabbits. *Veterinary Medicine and Small Animal Clinician*. v. 61. 1966. p. 1210-1212.
3. BUCK, W.B.; OSWEILER, G.D.; GELDER, G.A. VAN. *Clinical and diagnostic veterinary toxicology*. Kendall Hunt Publishing Company, Dubuke Iowa. 1973. 287 p.
4. FLATT, R.C.; WISBROTH, S.H. KRAUS, A.L. *The biology of the Laboratory Rabbit*. Academic Press, New York. 1974. p. 188. 437-438.
5. GREENHAM, N.L. Some preliminary observations on rabbit mucoid enteritis. *Veterinary Record*. v. 74. 1962. p. 79-84.
6. HESSELTINE, C.W.; STOTWELL, O.L.; ELLIS, J.J.; STUBBLEFIED, R.D. Aflatoxin formation by *Aspergillus flavus*. *Bacteriological Reviews*. v. 30. 1966. p. 795-804.
7. KRUIINGEN, H.J.; WILLIAMS, C.B. Mucoid enteritis in rabbits. *Veterinary Pathology*. v. 9. 1972. p. 53-77.
8. LOPEZ, C. Los hongos de las semillas y su relación con las micotoxicosis en aves. *En: Seminario Avícola Internacional*. 10 Méjico, Julio 15-17. Memorias Secretaría de Agricultura y Ganadería. 1968. p. 67-73.
9. MACK, R. Disorders of the digestive tract of domesticated rabbit. *Veterinary Bulletin*. v. 32. 1962. p. 191-199.
10. MAZZETTI, R.L. L'uso del bacterium bulgaricum nell' enterite mucoide del coniglio. L'igiene dell' alimentazione e dell' ambiente come mezzi coadiuvanti della profilassi e della cura. *Instituti Zooprofilattici Sperimentali del Lazio e della Toscana*. 1970. p. 287-293.
11. McCUISTION, W.R. Rabbit Mucoid Enteritis (Neonatal hypoamilasemia). *Veterinary Medicine and Small Animal Clinician*. v. 59. 1964. p. 815-818.
12. MESHORER, A. Histological finding in rabbits which died with symptoms of mucoid enteritis. *Laboratory Animals*. v. 10. 1976. p. 199-202.
13. MOREIRA, E.C.; SILVA, J.M.L. DA; VIANA, F.C.; MOREIRA, W.L.; SIGUEIRA, E.B. Surto de Enterite Mucoide en coelhos domesticos em Minas Gerais Arquivos Da escola de Veterinaria Universidad Federal de Minas Gerais. v. 25. 1973. p. 121-128.
14. NEWVERNE, P.M.; BUTLER, H.W. Acute and chronic effects of aflatoxin on the liver of domestic and laboratory animals: A Reviews. *Cancer Research*. v. 29. 1960. p. 235-250.
15. PARRAGA, J.H.; GONZALEZ, P.R. Diagnóstico de las principales enfermedades del conejo doméstico en la Sabana de Bogotá. Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia. 1975. 80 p. (Tesis Med. Vet.).
16. POUT, D. Mucoid Enteritis in Rabbits. *Veterinary Record*. v. 89. 1971. p. 214-216.
17. PRESCOTT, J.F. Intestinal disorders and diarrhea in the rabbit. *The Veterinary Bulletin*. v. 48. 1978. p. 475-480.
18. RODRICKS, J.V.; STOLOFF, L. Determination of concentration and purity of aflatoxin standard. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*. v. 53. 1970. p. 92-95.
19. STOLOF, L.S.; NESHIE, S.; YIN, L.; RODRICKS, J.V.; STACK, M.; CAMPPELL, A.D. A multimycotoxin detection methodfor aflatoxin, ocratoxin, searalene, sterigmatocystin, and patulin. *Journal of the Association of Official Analytical Chemist*. v. 54. 1971. p. 91-97.
20. TORRES, M.J.; BERNAL, A. *Clostridium perfringens* y enfermedad de Tizzer en el complejo-enteropático mucoide del conejo. *En: Congreso Nacional de Medicina Veterinaria y Zootecnia* 10. Medellín diciembre 7-11. Memorias Medellín COLVEZA. 1975.
21. ----- . Aflatoxicosis and example of food hygiene, vis-avis storage. WHO/FAO. Expert Committee on Microbiological Aspects of Food Hygiene, Ginebra. 1976.
22. VILLEGAS, P. Micotoxinas en Avicultura. Boletín divulgativo No. 8. Subgerencia de Producción Pecuaria, Instituto Colombiano Agropecuario. 1975. p. 107-114 (Mimeografiado).
23. WHITNEY, J.C. Treatment of Enteritic Disease in the Rabbit. *Veterinary Record*. v. 95. 1974. p. 537.
24. ----- . Disease of the commercial rabbit.. *Veterinary Record*, v. 10. 1977. p. 299-303.
25. ----- . A review of non-specific enteritis in the rabbit. *Laboratory Animals*. v. 10. 1976. p. 209-221.
26. WOGAN, G. *Mycotoxin in foodstuffs*. 2a. ed. The Massachusetts Institute of Technology, Cambridge Massachusetts. 1966. p. 228.