ePublishing

Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society

Vol 48, No 2 (1997)

Possible association between Mycobacterium paratuberculosis infection and Crohn's disease in human

Z. DIMARELI-MALLI (Ζ. ΔΗΜΑΡΕΛΛΗ-ΜΑΛΛΗ), C. SARRIS (Κ. ΣΑΡΡΗΣ)

doi: 10.12681/jhvms.15794

Copyright © 2018, Z DIMARELI-MALLI, C SARRIS

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0.

To cite this article:

DIMARELI-MALLI (Ζ. ΔΗΜΑΡΕΛΛΗ-ΜΑΛΛΗ) Z., & SARRIS (Κ. ΣΑΡΡΗΣ) C. (2018). Possible association between Mycobacterium paratuberculosis infection and Crohn's disease in human. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, *48*(2), 57–60. https://doi.org/10.12681/jhvms.15794

https://epublishing.ekt.gr | **e-Publisher:** EKT | **Downloaded at:** 26/05/2026 16:05:22

ΔΕΛΤΙΟΝ ΕΛΛ. ΚΤΗΝ. ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ 1997, 48(2): 57-60

Ανασκοπήσεις

Πιθανή συσχέτιση του *Mycobacterium paratuberculosis* με τη νόσο του Crohn στον άνθρωπο

Ζ. Δημαρέλη-Μαλλή, Κ. Σαρρής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η νόσος του Crohn είναι μια φλεγμονώδης ειλεοκολίτιδα του ανθρώπου αγνώστου αιτιολογίας. Η χρόνια κλινική εικόνα της νόσου και τα ιστολογικά ευρήματα συνηγορούν υπέρ μιας νόσου μυκοβακτηριακής αιτιολογίας. Έρευνες, που διεξήχθησαν και διεξάγονται τα τελευταία χρόνια, επιβεβαιώνουν τον παθογόνο ρόλο του *M. paratuberculosis* στον άνθρωπο, με την απομόνωσή του από ιστούς ανθρώπου με τη νόσο του Crohn. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των μεθόδων PCR και υβριδισμού του DNA, στελέχη του *M. paratuberculosis* απομονώνονται και ταυτοποιούνται από τη νόσο του Crohn. Τα στελέχη αυτά είναι όμοια με τα παθογόνα στελέχη των μηρυκαστικών.

ABSTRACT: Dimareli-Malli Z, Sarris C. Possible association between Mycobacterium paratuberculosis infection and Crohn's disease in human. *Bulletin Hellenic Veterinary Medical Society 48(2):57-60.* **Crohn's disease is a granulomatous ileocolitis of humans, of unknown aetiology, which generally manifests itself during the prime of life. The chronic, progressive clinical course and histological findings are consistent wiht a mycobacterial aetiology. Evidence supporting a pathogenic role for a mycobacterium has become available only in the last decade with the isolation of this microorganism from Crohn's disease tissue. M. paratuberculosis, which is the causative agent of Johne's disease in animals, has been identified in patients with Crohn's disease by PCR and DNA hybridisation techniques. It has been shown that isolates of M. paratuberculosis from Crohn's disease are indentical with pathogenic strains in ruminants.**

Λέξεις ευρετηρίασης: Νόσος του Crohn, M. paratuberculosis.

Ινστιτούτο Λοιμωδών και Παρασιτικών Νοσημάτων Θεσσαλονίκης
Εθνικό Ίδρυμα Αγροτικής Έρευνας.
Εργαστήριο Μικροβιολογίας
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Institute of Infectious and Parasitic Diseases of Thessaloniki.
National Agricultural Research Fountation
Laboratory of Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine,
Aristotelian University, Thessaloniki

Ημερομηνία υποβολής:12.12.96
Ημερομηνία εγκρίσεως: 24.4.97

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στις αρχές της δεκαετίας του 1910 αναφέρθηκε, ότι το *M. paratuberculosis*, που προκαλεί παραφυματίωση στα ζώα, ενδεχομένως να είναι ο αιτιολογικός παράγοντας μιας νόσου του ανθρώπου. Ο Dalzier, το 1913[1], περιέγραψε μερικές περιπτώσεις εντερικών διαταραχών παρόμοιες με εκείνες της εντερικής φυματίωσης. Σ' αυτές τις περιπτώσεις απουσίαζαν τα οξεάντοχα βακτήρια, αλλά η κλινική εικόνα και οι ιστολογικές αλλοιώσεις ήταν παρόμοιες με εκείνες της παραφυματίωσης. Κατά τον Dalzier, η νόσος αυτή ήταν η νόσος του Crohn στον άνθρωπο.[1]

Η νόσος του Crohn είναι μια φλεγμονώδης ειλεοκολίτιδα του ανθρώπου, αγνώστου αιτιολογίας. Τα συμπτώματα της νόσου είναι διάρροια, χρόνια απώλεια βάρους, κοιλιακός πόνος, εμετός και γενική καχεξία. Ο τρόπος αντιμετώπισης της νόσου στο 70-80% των ασθενών είναι η χειρουργική επέμβαση στο έντερο. Οι ασθενείς ζουν με κοιλιακό πόνο καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Η θνησιμότητα είναι 6%. Το πιο σημαντικό δεν είναι η θνησιμότητα αλλά η ποιότητα ζωής.[2]

Πολλοί μικροοργανισμοί έχουν αναφερθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες της νόσου, όπως ιοί (αδενοϊός, μεγάλοκυτταροϊός), βακτήρια (Yersinia, Campylobacter, E. coli, Pseudomonas και αναερόβια), καθώς και χλαμύδια.[3]

Η θεωρία, ότι το *M. patatuberculosis* μπορεί να είναι αιτιολογικός παράγοντας υπεύθυνος νόσου στον άνθρωπο, χρονολογείται από το 1900. Το 1932 οι Crohn, Ginsberg και Oppenheimet υποστήριξαν, ότι η νόσος του Crohn ήταν μια ξεχωριστή νοσολογική οντότητα με πιθανό αιτιολογικό παράγοντα ένα μυκοβακτήριο, όμως η θέση αυτή δεν έγινε αποδεκτή.[2]

Για 46 χρόνια η νόσος του Crohn και οι μυκοβακτηριώσεις περέμειναν ξεχωριστές νοσολογικές οντότητες και η πιθανή αιτιολογική συσχέτιση των δύο δεν διερευνήθηκε. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια παγκόσμια προσπάθεια να διερευνηθεί η σχέση των μυκοβακτηρίων και της νόσου του Crohn. Η χρόνια κλινική εικόνα της νόσου και τα ιστολογικά ευρήματα συνηγο-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Ταυτοποίηση της ακολουθίας IS900 σε εντερικό ιστό ανθρώπου με νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα και μάρτυρες, με τη μέθοδο της PCR.

Δείγμα	Νόσος του Crohn	Ελκώδη κολίτιδα	Μαρτυρες
• Συνολικός αριθμός	40	23	40
• Θετικός αριθμός για			
Myc.paratuberculosis - DNA	26	1	5
• ποσοστό %	65	4,3	12,5

ρούν υπέρ μίας νόσου μυκοβακτηριακής αιτιολογίας. [2,3]

Mycobacterium paratuberculosis - Πιθανή συσχέτισή του με τη νόσο του Crohn στον άνθρωπο

Έρευνες που διεξήχθησαν και διεξάγονται τα τελευταία χρόνια επιβεβαιώνουν τον παθογόνο ρόλο του Myc. paratuberculosis, με την απομόνωσή του από ιστούς ανθρώπων με νόσο του Crohn.[4-7]

Το Myc. paratuberculosis, που είναι ο αιτιολογικός παράγοντας της παραφυματίωσης των ζώων, έχει απομονωθεί από ασθενείς με νόσο του Crohn, σε ερευνητικά κέντρα της Αμερικής, Αυστραλίας, Αγγλίας, Γαλλίας, Ολλανδίας, Ιαπωνίας και Αφρικής. Επίσης, έχουν βρεθεί αντισώματα έναντι του Myc. paratuberculosis σε υψηλό ποσοστό κτηνοτρόφων.[6-10]

Ο Graham και οι συνεργάτες του αναφέρουν, ότι μυκοβακτήρια απομονώθηκαν και ταυτοποιήθηκαν από το 33% ασθενών από τη νόσο του Crohn, 25% με ελκώδη κολίτιδα και από το 40% των ασθενών από άλλη νόσο του παχέος εντέρου.[7]

Με την τεχνική υβριδισμού του DNA αποδείχθηκε, ότι τα στελέχη Myc. paratuberculosis που απομονώθηκαν από περιστατικά της νόσου του Crohn, είναι ταυτόσημα με τα στελέχη Myc. paratuberculosis, που απομονώνονται από τα ζώα και διαφορετικά από τα στελέχη του Myc. avium intracellulare complex.[11]

Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε στο St. George's Hospital Medical School του Λονδίνου, απομονώθηκαν και ταυτοποιήθηκαν στελέχη Myc. paratuberculosis με την μέθοδο PCR, από το 65% των περιπτώσεων της νόσου του Crohn, το 4,3% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και το 12,5% των μαρτύρων. Τα στελέχη αυτά ήταν θετικά στη IS900PCR. Η ακολουθία IS900 υπάρχει στο DNA του Myc. paratuberculosis και λείπει από το Myc. avium. Αποτελείται από ζεύγη βάσεων των οποίων το 66% είναι γουανίνη-κυτοσίνη.[12](Πίνακας 1)

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Αποτελέσματα της PCR σε καλλιέργειες εντερικού ιστού ανθρώπου με νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα και μαρτύρων.

Δείγμα	Νόσος του Crohn	Ελκώδη κολίτιδα	Μάρτυρες
Συνολικός αριθμός	18	6	5
IS900 PCR+	6	6	1
IS902 PCR+	2	2	2

Ο Moss και συν. αναφέρουν, ότι ταυτοποιήθηκαν 6 στελέχη Myc. paratuberculosis και 2 στελέχη Myc. avium silvaticum με τη μέθοδο της PCR σε 18 καλλιέργειες δειγμάτων εντερικού ιστού ασθενών από τη νόσο του Crohn. Επίσης ταυτοποιήθηκαν 2 στελέχη Myc. avium silvaticum από 6 καλλιέργειες εντερικού ιστού ασθενών από ελκώδη κολίτιδα. Η ακολουθία IS902 είναι ειδική του Myc. avium silvaticum.[13] (Πίνακας 2)

Το Myc. avium silvaticum (παλαιότερη ονομασία "wood pigeon bacillus") προκαλεί παραφυματίωση σε πειραματικές μολύνσεις στα μηρυκαστικά και φυματίωση στα πτηνά. Το 1991 στην Αγγλία απομονώθηκαν 2 στελέχη Myc. avium silvaticum από 2 περιπτώσεις της νόσου του Crohn στον άνθρωπο. Τελευταία διεξάγονται συστηματικές έρευνες για τη διερεύνηση του ρόλου του Myc. avium silvaticum στην παραφυματίωση των ζώων και στη νόσο του Crohn στον άνθρωπο, καθώς επίσης και το ποσοστό συμμετοχής του ως αιτιολογικού παράγοντα στα παραπάνω νοσήματα.[14]

Ερευνητές, στο Kochi Medical School της Ιαπωνίας, με τη μέθοδο της IS900PCR σε 10 δείγματα εντερικού βλεννογόνου ασθενών με τη νόσο του Crohn ταυτοποίησαν 10 στελέχη Myc. paratuberculosis (100%), καθώς επίσης και σε 18 δείγματα εντερικού βλενογόνου με ελκώδη κολίτιδα ταυτοποίησαν 11 στελέχη Myc. paratuberculosis (61%).[9]

Σε παρόμοια ερευνητική εργασία στην Αφρική ταυτοποιήθηκαν 10 στελέχη Myc. paratuberculosis από 26 δείγματα εντερικού ιστού της νόσου του Crohn.(38%).[10]

Από τα παραπάνω φαίνεται, ότι το Myc. paratuberculosis απομονώνεται από ιστούς ανθρώπου των περιπτώσεων που αναφέρθηκαν. Το ερώτημα είναι, πώς εκτίθεται ο άνθρωπος στο Myc. paratuberculosis.

Κατά τους Lambert και Borromeo (1988) τα περιστατικά της νόσου του Crohn αυξάνοντια και παρατηρούνται σε αστικό πληθυσμό.[3]

Σύμφωνα με τα πρόδρομα αποτελέσματα έρευνας, που πραγματοποιήθηκε στη Δανία για τη διερεύνηση της ευαισθησίας του Myc. paratuberculosis στην παστερίωση του γάλατος, προέκυψε ότι το Myc. paratuberculosis πιθανόν να μην αδρανοποιείται πλήρως στους 63.5 και 71.7° C κατά την παστερίωση σε εργαστηριακές συνθήκες.[11]

Εξάλλου στην Αγγλία, το 6.25% των 336 δειγμάτων παστεριωμένου γάλατος βρέθηκε θετικό στην IS900 PCR (IS900, ακολουθία ειδική του Myc. paratuberculosis), περιοδικά κατά τη διάρκεια των ετών 1991-1993 [12]

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Κλινικές, παθολογικές και ιστολογικές ομοιότητες μεταξύ της νόσου του Crohn και της παραφυματίωσης.

Ομοιότητες	Νόσος του Crohn στον άνθρωπο	Παραφυματίωση στα ζώα
Διάρροια	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Κοιλιακός Πόνος	ΝΑΙ	-----
Απώλεια βάρους	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Εμετός	ΝΑΙ	ΟΧΙ
Περίοδοι ύφεσης	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Αίμα στα κόπρανα	ΣΠΑΝΙΑ	ΣΠΑΝΙΑ
Αρθρίτις	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Νεφρολιθίαση	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Κοιλιακό οίδημα	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Πάχυνση του εντέρου	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Έλκη	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Κοκκιωματώδης ηπατίτιδα	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Λεμφοειδής υπερπλασία	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Αμυλοείδωση	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Μη τυροειδοποιημένα κοκκιώματα	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Γιγαντοκύτταρα	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Langhan's	ΝΑΙ	ΝΑΙ

Η παραδοχή του ότι η καταστροφή του Myc. paratuberculosis δεν εξασφαλίζεται με την παστερίωση, αντίθετα με ό,τι συμβαίνει με το Myc. tuberculosis κα Myc. bovis, αποτελεί πρόβλημα για τη δημόσια υγεία και πρέπει να διερευνηθεί.[13]

Παραφυματίωση των ζώων - Ομοιότητες με τη νόσο του Crohn

Η νόσος του Crohn στον άνθρωπο και η παραφυματίωση στα ζώα παρουσιάζουν αξιοσημείωτες ομοιότητες. Η διαλείπουσα διάρροια, η απώλεια βάρους και η πάχυνση του εντέρου είναι από τις χαρακτηριστικές ομοιότητες των 2 νοσημάτων Ένα από τα συμπτώματα της νόσου του Crohn είναι ο εμετός, ενώ δεν παρατηρείται στην παραφυματίωση. Η αρθρίτις, η νεφρολιθίαση, το κοιλιακό οίδημα, τα έλκη, η κοκκιωματώδης ηπατίτιδα, η λεμφοειδής υπερπλασία, παρατηρούνται στη νόσο του Crohn και στην παραφυματίωση των ζώων.[2] (πίνακας 3)

Ο Dalziel (1913) είχε επισημάνει την ομοιότητα μεταξύ της χρόνιας εντερίτιδας στους ανθρώπους και της χρόνιας εντερίτιδας στα ζώα. Αν και δεν ήταν βέβαιος, συμπέρανε ότι τα δύο νοσήματα ενδεχομένως να είναι τα ίδια. Το δίλημμα του Dalziel ήταν, ότι η χρόνια εντερίτιδα των ζώων συνδέεται συνήθως με πληθώρα ορατών οξεάντοχων βακτηρίων, ενώ κανένα δεν παρατηρείται στη νόσο του Crohn στον άνθρωπο. [18]

Η απουσία των οξεάντοχων βακτηρίων στον εντερικό ιστό, σε ποσοστό μεγαλύτερο του 60% των ασθενών από τη νόσο του Crohn, οδηγεί σε διάφορες ερμηνείες. Σύμφωνα με την άποψη ορισμένων ερευνητών, το μυκοβακτήριο παρατηρείται σε μορφή σφαιροπλάστου του Myc. paratuberculosis, ο πιο κοινός τύπος που αρχικά παρατηρείται στη νόσο του Crohn. Οι μορφές αυτές σφαιροπλάστου έχουν ταυτοποιηθεί από ιστούς στο 61% των περιπτώσεων της νόσου του Crohn. Μορφές σφαιροπλάστου δεν έχουν βρεθεί σε περιπτώσεις ελκώδους κολίτιδας και άλλων φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου.[3]

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Είναι γνωστό, ότι μυκοβακτήρια απομονώνονται από το γαστρεντερικό σύστημα του ανθρώπου, χωρίς να προκαλούν νόσο. Ακόμη μυκοβακτήρια υπάρχουν στο νερό, στην τροφή και στο περιβάλλον. Είναι πολύ δύσκολο να αξιολογηθεί η απλή παρουσία των μυκοβακτηρίων ή η παθογόνος δράση τους.

Σύμφωνα με το Hermon-Taylor του St. George's Hospital Medical School του Λονδίνου θα πρέπει να επανεξετασθεί η ευαισθησία των μυκοβακτηρίων στην παστερίωση. Τα αποτελέσματα της έρευνας ενδεχομένως να οδηγήσουν στη θέσπιση άλλων κανόνων, που αφορούν τη δημόσια υγεία, καθώς επίσης και άλλων μεθόδων για την προστασία του ανθρώπου από νόσο που οφείλεται στο Myc. paratuberculosis.[18]

Παγκόσμια διεξάγονται συστηματικές έρευνες για τη διερεύνηση της αιτιολογίας της νόσου του Crohn και του ρόλου του Myc. paratuberculosis στη νόσο. Παράλληλα μελετάται η βιολογία του Myc. paratuberculosis καθώς επίσης και των άλλων μυκοβακτηρίων που απομονώνονται από τον άνθρωπο, το περιβάλλον, τις τροφές και το νερό.[18]

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dalziel K. Chronic intestinal enterities. Brit Med J, 1913, 11: 1068-1070.
2. Chiodini RJ. Mycobacterium Paratuberculosis: an emerging human pathogen. Proceedings of the second Intl Colloq

on paratuberculosis. Paris, 1988, 141-145.

3. Lambert JR, Borromeo M. Possible association between Mycobacterium paratuberculosis infection and Crohn's disease in human. Johne's Disease. Milner A, Wood P, eds, CSIRO, Australia 1989, 116-120.
4. Chiodini RJ, Van Kruininger HJ, Merkal RS, Thayer WR, Coutu JA. Characteristics of an unclassified Mycobacterium species isolation from patients with Crohn's disease. J Clin Micobiol 1984, 20: 966-971.
5. Burnham WR, Lennard-Jones SE, Stanford JL, Bird RG. Mycobacteria as a possible cause of inflammatory bowel disease Lancet 1978, ii: 693-696.
6. Chiodini RJ, Herbert S, Van Kruiningen HJ, Walter R, Thayer MD, Richard S, Merkal RS, Jessica A, Coutu BA. Possible Role of Mycobacteria in inflammatory Bowel Disease. Dig Dis Sci 1984, 29: 1073-1089.
7. Graham DY, Markesich DC, Yoshimura HH. Mycobacteria and inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology 1987, 92: 436-442.
8. Gitnick G. Is Crohn's Disease a Mycobacterial Disease After All? Dig Dis Sci 1984, 29: 1086-1088.
9. Suenaga K, Yokoyama Y, Okazaki K, Yamamoto Y, Mycobacteria in the intestine of Jampanese patients with inflammatory Bowel Disease. Am J Gastroenterol 1995, 90: 76-80.
10. Eramus DL, Victor TC, Van Eeden PJ, Van Helden P. Mycobacterium paratuberculosis and Crohn's disease. Gut 1995: 36942.
11. McFadden JJ, Butcher PD, Chiodini RJ, Herman Taylor J. Determination of genomic size and DNA homology between an unclassified Mycobacterium species isolated from patients with Crohn's disease and other mycobacteria. J Gen Micobiol 1987, 133: 211-214.
12. Sanderson JD, Moss MT, Tizard MLV, Hermon-Taylor J. PCR detection of Mycobacterium paratuberculosis in Crohn;s disease tissue DNA extracts. Proceedings of the Third Intl Colloq on Paratuberculosis Orlando Florida USA 1991, 201-207.
13. Moss MT, Sanderson JD, Tizard MLV, Hermon-Taylos J, Zaatan F El, Markesich D, Graham D. Indentification of M. paratuberculosis by PCR in long term cultures of Crohn's disease tissue. Proceedings of the Third Intl Colloq on Paratuberculosis Orlando Florida USA 1991, 208-213.
14. McFadden JJ, Mycobacterium paratuberculosis. A Biological species. "The paratuberculosis Newletter" 1991, Vol. 2 number 1.
15. Grant IR, Ball HJ, Rowe MT. Heat sensitivity of Mycobacterium paratuberculosis in cows' milk at pasteurization temperatures. "The paratuberculosis Newletter." 1994, vol.6, number 2.
16. Millar DS, Ford J, Sanderson JD, Tizard MLV, Kempsell K, Lake RJ, Hermon-Taylor J. IS900 PCR testing Mycobacterium paratuberculosis (Mptb) in units of whole pasteurized cows milk widely obtained fron retail outles in Enland and Walew. "The paratuberculosis Newletter". 1994, vol. 6, number 2.
17. Hermon-Taylor J. From our Huma Paratuberculosis Correspondent. "The paratuberculosis Newletter" 1995, vol 7, number 1.
18. Hermon-Taylor J. Johne's Bacillus and human Crohn's disease. Proceedings of the Third Intl Colloq on Paratuberculosis Orlando Florida USA 1991, 196-200.