



Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

# **Proliferativ enteropati hos gris: patogenes och patologiska förändringar**

*Peter Svanström*





Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## **Proliferativ enteropati hos gris: patogenes och patologiska förändringar**

Proliferative enteropathy in pig: pathogenesis and pathological changes

*Peter Svanström*

**Handledare:**

Karin Olofsson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Examinator:**

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Nivå:** Grund, G2E

**Utgivningsort:** SLU Uppsala

**Utgivningsår:** 2011

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011: 06  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

**On-line publicering:** <http://epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** Proliferativ enteropati, *Lawsonia intracellularis*, intestinal adenomatos, hemorragisk enteropati, nekrotisk enterit, regional ileit

**Key words:** Proliferative enteropathy, *Lawsonia intracellularis*, intestinal adenomatosis, hemorrhagic enteropathy, necrotic enteritis, regional ileitis



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

<b>SAMMANFATTNING</b> .....	<b>1</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>2</b>
<b>INLEDNING</b> .....	<b>3</b>
<b>MATERIAL OCH METODER</b> .....	<b>3</b>
<b>LITTERATURÖVERSIKT</b> .....	<b>4</b>
Normal histologi i tarmen.....	4
Etiologiskt agens.....	4
<i>Morfologi</i> .....	4
<i>Virulens</i> .....	4
Sjukdomsbild.....	5
Patogenes.....	5
<i>Predilektionställen</i> .....	5
<i>Inkubationstid</i> .....	5
<i>Cellupptag</i> .....	6
<i>Process i cellen och spridning</i> .....	6
Patologiska förändringar.....	7
<i>Porcin intestinal adenomatos/kronisk proliferativ enteropati (PIA)</i> .....	7
<i>Nekrotisk enterit (NE)</i> .....	8
<i>Regional ileit (RI)</i> .....	8
<i>Proliferativ hemorragisk /akut hemorragisk enteropati (PHE)</i> .....	8
<b>DISKUSSION</b> .....	<b>10</b>
Patogenes.....	10
Patologiska förändringar.....	11
Slutsats .....	11
<b>REFERENSER</b> .....	<b>12</b>

## **SAMMANFATTNING**

Proliferativ enteropati är en grupp av sjukdomstillstånd hos gris som ger upphov till allt från subklinisk sjukdom till tillstånd med blodig, lös avföring. Orsakande agens är bakterien *Lawsonia intracellularis*, en obligat intracellulär bakterie.

*L. intracellularis* infekterar enterocyter från *jejunum* till *colon*. Bakterien tas upp i cellerna och delar sig i dessa och orsakar en kraftig proliferation av omogna enterocyter. Mycket är oklart kring patogenesen för proliferativ enteropati. Till exempel så är det ännu ej fastställt hur bakterien tas upp i celler. Vidare är det även oklart hur den inducerar den kraftiga proliferation som sker efter att bakterien tagit sig in i cellerna. Studier har föreslagit att upptaget skulle vara en receptormedierad endocytos, den kraftiga proliferationen har bland annat föreslagits kunna bero på bakteriell reglering av celldifferentierings- och/eller apoptosgener.

De olika tillstånden av proliferativ enteropati är porcine intestinal adenomatos/kronisk proliferativ enteropati (PIA), proliferativ hemorragisk-/akut hemorragisk enteropati (PHE), nekrotisk enterit (NE) och regional ileit (RI). Samtliga tillstånd har gemensamt att det drabbade tarmavsnittets *mucosa* förtjockas på grund av en kraftig proliferation av omogna enterocyter. I övrigt skiljer de sig åt genom att PHE, NE och RI uppvisar ytterligare specifika lesioner utöver denna grundläggande förändring.

Hur *L. intracellularis* ger upphov till sjukdom och hur den orsakar att de makroskopiska förändringarna uppkommer är ännu oklart och vidare forskning är därför av vikt.

## SUMMARY

Proliferative enteropathy is a group of disease conditions in pigs where the disease may vary from subclinical to critical with bloody loose feces. The etiological agent is the obligate intracellular bacteria *Lawsonia intracellularis*.

*L. intracellularis* infects enterocytes from *jejunum* to *colon*. The bacteria is taken into cells and start to replicate and cause a massive proliferation of immature enterocytes. There are several aspects in the pathogenesis of proliferative enteropathy that today remain unclear. As an example, it is not yet established how the bacteria invade cells. How the massive proliferation of enterocytes is induced after bacterial uptake into cells also remains unclear. It has been suggested that the uptake of bacteria could be a type of receptor mediated endocytosis and that the massive proliferation is the result of a bacterial regulation of cell differentiation- and/or apoptosis genes.

The different conditions are porcine intestinal adenomatosis/chronic proliferative enteropathy, proliferative hemorrhagic-/acute hemorrhagic enteropathy, necrotic enteritis and regional ileitis. In all conditions there is a thickening of the *mucosa* in the affected portion of the intestine due to a massive proliferation of immature enterocytes. In addition to this basic lesion additional changes are seen in proliferative hemorrhagic-/acute hemorrhagic enteropathy, necrotic enteritis and regional ileitis.

How *L. intracellularis* give rise to disease and how it induce the macroscopic lesions is still unknown and further research is therefore important.

## INLEDNING

Proliferativ enteropati, (PE), är en grupp av sjukdomstillstånd med olika kliniska symptom men som orsakas av samma agens, nämligen *Lawsonia intracellularis*. Samtliga tillstånd har en patologisk förändring gemensamt vilket är en förtjockning utav drabbat tarmavsnitts *mucosa* (McOrist & Gebhart, 2006). Tillstånden kan orsaka försämrad tillväxt hos gris och ger därmed en risk för ekonomisk förlust för griskärlingen. Den orsakande bakterien är väl etablerad i Sverige vilket till exempel Jacobson *et al.* (2005) visat i en undersökning med 105 smågrisbesättningar där prevalensen återfanns vara cirka 48 %. Trots att detta är en sjukdom som varit känd en längre tid och en hel del forskning genomförts är än idag mycket kring patogenesen oklart.

Syftet med detta arbete är att finna svar på hur proliferativ enteropati uppkommer hos gris och vilka olika typer av patologiska förändringar som finns. Detta skall uppnås genom att sammanfatta den kunskap som finns tillgänglig.

## MATERIAL OCH METODER

Underliggande material för denna litteraturstudie består till största del av vetenskapliga originalartiklar, men tre böcker har även använts. Litteratursökning har gjorts i olika databaser, det mesta utfördes i databasen PubMed. Exempel på sökfraser som användes i PubMed:

*Proliferative enteropathy AND pathology AND pig\**

Denna sökning gav 31 träffar varav 0 översiktsartiklar.

*Porcine proliferative enteropathy AND pathogenesis*

Denna sökning gav 163 träffar varav 8 översiktsartiklar.

I övrigt har artiklar hittats genom att läsa andra artiklars litteraturförteckningar och leta upp dessa artiklar genom att söka på dem i PubMed eller genom att leta upp tidskriften den publicerats i på biblioteket.



## LITTERATURÖVERSIKT

### Normal histologi i tarmen

Tarmen delas in i skikten *mucosa*, *submucosa*, *lamina muscularis* och *serosa*. Mucosan består av cylinderformade epitelceller som linjerar tarmlumen, ett underliggande bindvävslager som kallas *lamina propria* samt ett underliggande *lamina muscularis mucosae*. Epitelcellerna utgörs av enterocyter med mikrovilli, omogna enterocyter som vandrar upp i epitelet för att bli enterocyter, bägarceller som utsöndrar mucus, enteroendokrina celler, panethska celler och M-celler. *Lamina propria* består av lymfkärl, nervfibrer, lymfatisk vävnad samt blodkärl. *Lamina muscularis mucosae* utgörs av glatta muskelceller som kan justera tarmens inre form. *Submucosa*, belägen mellan mucosan och *lamina muscularis*, utgörs även den av bindväv med blodkärl och lymfkärl. *Lamina muscularis* utgörs av två lager glatt muskulatur. Det yttersta lagret som kallas för *serosa* består av ett tunt bindvävslager och *peritoneum*. (Junqueira & Carneiro, 2005)

### Etiologiskt agens

#### **Morfologi**

*Lawsonia intracellularis* (*L. intracellularis*) är en gramnegativ, obligat intracellulär, icke-sporbildande bakterie tillhörande fylumet *Proteobacteria* i familjen *Desulfovibrionaceae* (McOrist *et al.*, 1995a). Bakterien kan inte växa på cellfria medier och kräver en mikroaerob miljö för att växa. Den replikerar sig inuti cellers cytoplasma, är stavformad och böjd samt mäter 1,25 till 1,75  $\mu\text{m}$  i längd och 0,5 till 1,5  $\mu\text{m}$  i bredd (McOrist *et al.*, 1995a). Bakterien har ett trilaminärt yttre membran, (Lawson *et al.*, 1993; McOrist *et al.*, 1995b) är troligen orörlig och saknar fimbrier/pili och flageller (McOrist *et al.*, 1995a). Emellertid har senare *in vitro*-studier påvisat en unipolär flagell och rörlighet hos extracellulära organismer detta har dock ej påvisats *in vivo* eller hos intracellulära bakterier (Garrity *et al.*, 2005).

#### **Virulens**

*L. intracellularis* ger upphov till infektion hos gris och flertalet andra djurslag och sjukdom relaterad till bakterien har observerats över hela världen (McOrist & Gebhart, 2006). Enligt en studie av McOrist (1993) verkar gnotobiotiska kultingar, det vill säga kultingar som har fötts utan bakterieflora, som inokulerats med renkultur av *L. intracellularis* inte vara känsliga för infektion. De gnotobiotiska kultingarna visade inte upp något tecken på intra- eller extracellulär kolonisering av bakterier medan konventionella grisar i samma studie som inokulerats med bakterier från renkultur utvecklade sjukdom. Gnotobiotiska kultingar som inokulerats med filtrat från PE-infekterade grisars *mucosa* har dock visats utveckla sjukdom (McOrist *et al.*, 1989). Att gnotobiotiska kultingar inokulerade med renkulturer inte utvecklade sjukdom kunde enligt McOrist *et al.* (1993) bero på att *L. intracellularis* för att utveckla sjukdom behöver en anaerob tarmflora vilket de gnotobiotiska kultingarna saknade. Andra alternativ är att bakterien förlorar sin patogenicitet när den odlas *in vitro* eller att födan eller åldern hos de gnotobiotiska kultingarna påverkar om en infektion uppkommer (McOrist *et al.*, 1993).

## Sjukdomsbild

Infektion med *L. intracellularis* varierar från subklinisk till klinisk och även beroende på typ av PE. Grisar kan uppvisa tecken på anorexi, lös och vattnig grå/grön avföring och hos de grisar som är kraftigast påverkade kan mucosan gå i nekros vilket försätter grisen i ett mer försämrat tillstånd. Andra grisar uppvisar tecken på akut blödningsanemi med mörk, trög *faeces* som kan övergå till lös. Av de djur som drabbas av denna akuta form förväntas 50 % avlida (McOrist & Gebhart, 2006). Det har visats att grisar som inokulerats med *L. intracellularis* har en sämre förmåga till viktökning i jämförelse med friska kontrollgrupper (Smith & McOrist, 1997).

## Patogenes

### **Predilektionställen**

De områden av tarmen som drabbas av PE och uppvisar patologiska förändringar är *ileum*, *caecum* och *colon*, men i kraftigt påverkade grisar kan skador även förekomma i *jejunum* (McOrist & Gebhart, 2006). Skador kan förekomma enbart i ett tarmavsnitt eller i flera samtidigt (Rowland and Rowntree, 1972; McOrist *et al.*, 1989). Enligt Boutrop *et al.* (2010) föredrar bakterien de distala delarna av tunntarmen då denna studie har visat att de flesta foci av *L. intracellularis* ses här. Predilektion till tunntarmen kan enligt Boutrop *et al.* (2010) till exempel bero på att födan stannar en längre tid i detta tarmavsnitt och att exponeringstiden för *L. intracellularis* således blir längre för epitelet. En mer gynnsam miljö för bakterien i detta tarmavsnitt alternativt att epitelet härbärgerar specifika receptorer kan också vara möjliga förklaringar enligt Boutrop *et al.* (2010). Bakterien har enligt flera studier en predilektion för enterocytens cytoplasma (Lawson *et al.*, 1993; 1995; Smith & McOrist 1997). De celler som blir infekterade först har föreslagits vara de belägna i tarmens kryptor där snabbt delande celler återfinns (Lawson *et al.*, 1993, 1995) medan en annan studie föreslår krypt-villigränsen som predilektionsområde (Boutrop *et al.*, 2010). Att gränsen mellan krypta och *villus* koloniserar först utav *L. intracellularis* skulle enligt författarna kunna bero på närvaro av en specifik receptor som ökar upptaget av bakterien eller att området skyddar bakterien från flödet av tarminnehåll och därmed ger *L. intracellularis* större chans till att interagera med epitelcellerna på grund av en längre tid vid platsen (Boutrop *et al.*, 2010).

### **Inkubationstid**

I en *in vivo*-studie av Boutrop *et al.* (2010) har *L. intracellularis* påvisats så tidigt som tolv timmar efter att friska kultingar inokulerats med infekterad *mucosa* tagen från grisar naturligt sjuka i PE. Bakterierna återfanns efter 12 timmar associerade till enterocytens *villi* i *ileum* samt som enskilda bakterier belägna i *lamina propria*. De enskilda bakterierna i *lamina propria* verkade enligt Boutrop *et al.* (2010) redan ha tagit en intracellulär position. Bakterier återfanns även i *jejunum*, *colon* och *caecum* vid tolv timmar efter inokulering. Tidigare *in vivo*-studier har inte påvisat bakterier så tidigt som tolv timmar efter inokulering (Boutrop *et al.*, 2010). En studie *in vitro* med grisenterocyter har emellertid visat att bakterier så tidigt som tio minuter efter exponering befinner sig i nära association med cellmembranen och efter tre timmar finns belägna i vakuoler inuti celler (McOrist *et al.*, 1995b). Inga skador karaktäristiska för PE kunde dock påvisas vid obduktion i studien av Boutrop *et al.* (2010)

varken efter 12, 24, 36, 48 timmar eller efter fem dygn. Andra studier *in vivo* har påvisat skador karaktäristiska för PE samt funnit bakterier intracellulärt tre veckor efter exponering via inokulation (McOrist *et al.*, 1996; Joens *et al.*, 1997).

### **Cellupptag**

Det har visats att när *L. intracellularis* kommit i nära kontakt med enterocyterna tas de upp i membranbundna vakuoler, generellt en per cell. Så kallade coated pits och vesiklar på cellmembranet har observerats i nära association med bakterieinnehållande vakuoler. Förekomsten av coated pits och vesiklar kan indikera en receptormedierad endocytos, dock har sådana coated pits och även vesiklar observerats på icke-infekterade kontrollceller (McOrist *et al.*, 1995b). Enligt en *in vitro*-studie gjord på råttceller är upptaget i enterocyter beroende av cellulär aktivitet och en del i upptagningsprocessen verkar vara beroende av mikrofilament men det finns indikationer på att en aktinberoende upptagningsprocess existerar. Upptaget av bakterier verkar inte vara beroende av bakteriell livsduglighet då bakterien kan tas upp i celler trots att den till exempel utsatts för syre och därmed blivit skadad eller till och med avdödad med hjälp av formalin (Lawson *et al.*, 1995).

### **Process i cellen och spridning**

De bakterieinnehållande vakuolerna i enterocyterna bryts med tiden ner och bakterier kan ses fritt i cytoplasman. Nedbrytningen av vakuolen tros ske med hjälp av ett bakterieproducerat membranolytiskt ämne (McOrist *et al.*, 1995b). I cytoplasman börjar sedan bakterierna dela sig och förekommer i grupper ofta nära cellkärnan eller, i kraftigt infekterade celler angränsande till mitokondrier alternativt det granulära endoplasmatiska retiklet (McOrist *et al.*, 1995b). I de områden av tarmen som blivit infekterade uppkommer en hyperplasi av omogna epitelceller och en avsaknad av apoptos (McOrist *et al.*, 1989, 1993, 1996). Hur cellerna kan fås att fortsätta genomgå mitos, men inte differentieras är ej helt utrett (McOrist & Gebhart, 2006).

Enligt en *in vitro*-studie av Lawson *et al.* (1993) sprids bakterien genom delning av redan infekterade celler. Denna teori styrks ytterligare av en senare studie av Lawson *et al.* (1995) som visade att celler infekterade med *L. intracellularis* som exponerades för en substans som hämmar eukaryota cellers delning även medförde en inhibering av bakteriens delning. I en studie av Boutrop *et al.* (2010) föreslås det att bakterier kan sprida infektionen vidare till andra kryptor via *lamina propria*, detta har tidigare föreslagits av andra författare (Jensen *et al.*, 2006). I flertalet studier har det observerats att det efter en tid bildas ballongliknande utskjutningar från epitelcellernas apikala delar. Dessa utskjutningar har setts innehålla mycket bakterier, upprivet cytoplasmiskt matrix och organeller. Utskjutningarna har setts sakna mikrovilli (McOrist *et al.*, 1995b, 1996). De kvarvarande delarna av de celler som uppvisade sådana utskjutningar har setts innehålla till synes normal mitokondrie och cellkärna dock har det observerats celler där degeneration av cellorganeller har förekommit. I vissa fall observerades hela infekterade celler i tarmlumen (McOrist *et al.*, 1996). En annan studie föreslår att bakterierna inte bara sprids via delning av infekterade celler utan även via ballongutskjutningarna (McOrist *et al.* 1995b).

En studie av McOrist *et al.* (1996) har visat att grisar sju till nio veckor efter infektion uppvisar, i påverkade kryptor återkomst av normala bägarceller, *villi* och apoptos. Dessa kryptor innehåller även ihopsjunkna degenererade celler som i vissa fall innehåller apoptoskroppar vilka även syns i makrofager belägna i mucosan. Områden med pågående apoptos innehöll i studien av McOrist *et al.* (1996) inga eller ett litet antal bakterier. Enligt McOrist *et al.* (1996) visar denna studie att återgång till mucosans normalstruktur och återtagande av apoptos är kopplat till avsaknad av bakterier. McOrist *et al.* (1996) presenterar även i sin studie förslag på vad hyperplasi och återgången till normalvävnad kan bero på. Bakteriell reglering av celldifferentierings- och/eller apoptosgener, en mitotisk agent som skulle produceras av bakterien och att apoptosen endast verkar för att reducera överskottet av celler är förslag som presenterats. Ett proliferatoriskt svar skulle även kunna uppkomma till följd av bakteriellt orsakad skada eller att bakterien ändrar transduktionsmekanismen för normala tillväxthormoner (McOrist *et al.*, 1996).

## **Patologiska förändringar**

Vid proliferativ enteropati hos gris kan fyra olika typer av skador uppkomma, nämligen porcintestinal adenomatos/kronisk proliferativ enteropati, proliferativ hemorragisk/akut hemorragisk enteropati, nekrotisk enterit och regional ileit (Rowland & Lawson, 1975; McOrist & Gebhart, 2006). Vid samtliga skador har adenomatösa förändringar observerats (Rowland & Rowntree, 1972; Lawson *et al.*, 1974; Rowland & Lawson, 1975). Porcintestinal adenomatos/kronisk proliferativ enteropati drabbar oftast avvanda grisar, 6 till 20 veckor gamla medan de grisar som drabbas av proliferativ hemorragisk enteropati/akut hemorragisk (PHE) oftast är mellan 4 och 12 månader gamla (McOrist & Gebhart, 2006).

### ***Porcintestinal adenomatos/kronisk proliferativ enteropati (PIA)***

#### *Makroskopisk bild*

Skador vid porcintestinal adenomatos/kronisk proliferativ enteropati (PIA) har visats förekomma i *ileum*, *caecum* och *colon* (Rowland & Rowntree, 1972; McOrist *et al.*, 1993). I kraftigt påverkade grisar kan dock skador även förekomma i *jejunum* (McOrist & Gebhart, 2006). Hos svårt drabbade djur syns i *ileum* en förtjockad tarmvägg och tecken på subserösa ödem. Den påverkade mucosan är djupt veckad och dess yta har i vissa fall observerats ha gult nekrotisk *debris* fäst till sig. Mucosans yta anses vara fuktig, men inte mucusliknande. I *caecum* och *colon* kan förändringar i form av polyper uppstå vilka antingen ses som separerade av veck eller som öar bland opåverkad *mucosa* (Rowland & Rowntree, 1972; McOrist & Gebhart, 2006).

#### *Histologisk bild*

Vid PIA ses histologiskt en proliferation av stora uniforma epitelceller som ger upphov till den förtjockade mucosan (Rowland & Rowntree, 1972; McOrist *et al.*, 1989). Mikrovilli har observerats vara oregelbundet utspridda och små (Rowland & Lawson, 1974). I svårt drabbade områden har den normala vävnaden helt bytts ut (Rowland & Rowntree, 1972) medan i mindre påverkade områden uppträder förändringen som öar av förändrade körtlar bland omkringliggande normal vävnad (Rowland & Rowntree 1972; McOrist *et al.*, 1993). De påverkade områdena uppvisar avsaknad av *villi*, men körtlarna finns kvar (Rowland &

Rowntree, 1972). Körtlarna uppvisar enligt flera studier ett förgrenat utseende (Rowland & Lawson, 1974; McOrist *et al.* 1993; Joens *et al.*, 1997). Ett minskat antal bägarceller i epitelet har även observerats i flera studier (Rowland & Lawson 1974; McOrist *et al.*, 1989, 1993). Vid PIA ses inget inflammatoriskt svar i den påverkade mucosan (Rowland & Lawson, 1974). Enligt Rowland & Lawson (1975) är epitelcellerna i tarmavsnitt drabbade av PIA känsligare för att opportunistiska tarmbakterier ska kunna orsaka skada på grund av att epitelcellerna är omogna och dessutom saknar skyddande mucusskikt. Uppkommer en sekundär infektion kan epitelet gå i nekros och tillståndet utvecklas till en nekrotisk enterit med följden att grisen kan avlida. I de fall nekrosen inte leder till att grisen avlider har det föreslagits att proliferation av granulationsvävnad sker istället för regeneration av mucosan detta på grund av att den skadade mucosan är sämre på att regenerera än vad än frisk *mucosa* skulle vara. Proliferationen av granulationsvävnad leder då till en regional ileit, för vidare beskrivning se stycke ”Regional ileit” (Rowland & Lawson 1975).

### **Nekrotisk enterit (NE)**

#### *Makroskopisk bild*

Nekrotisk enterit tros uppkomma till följd av en sekundär infektion vid PIA och utbredningen av skador förekommer i stor utsträckning i samma områden. Det har visats att den påverkade mucosan ersätts av ett djupt veckat grå/gult nekrotiskt område, ofta fäst vid den underliggande mucosan eller submucosan. Ödem förekommer i mucosan likväl som i submucosan och underliggande muskellager. (Rowland & Lawson., 1975)

#### *Histologisk bild*

Den histologiska bilden vid nekrotisk enterit har observerats uppvisa en koagulationsnekros tillsammans med ett inflammatoriskt svar. Det inflammatoriska svaret varierar från akut exsudation till en proliferation av granulationsvävnad. Omkringliggande oskadad *mucosa* utgörs av omoget och hyperplastiskt epitel. (Rowland & Lawson., 1975)

### **Regional ileit (RI)**

Regional ileit (RI) anses vara ett tillstånd som uppkommer vid återhämtande från nekrotisk enterit. RI kännetecknas av en fast och förtjockad tarm. I tarmlumen är normal *mucosa* oregelbundet förekommande och lumen förminskat. Bakterieinnehållande nekrotisk *debris* har observerats täcka epitelets yta och i submucosan har, vid fall av RI, proliferation av granulationsvävnad påvisats. Granulationsvävnaden har visats sträcka sig ner till tarmens muskellager som i sin tur är betydligt hypertrofierade (Rowland & Lawson, 1975). De hypertrofierade muskellagren anses vara den mest framträdande förändringen vid regional ileit (McOrist & Gebhart, 2006). McOrist och Gebhart (2006) skriver att RI idag är relativt sällsynt.

### **Proliferativ hemorragisk /akut hemorragisk enteropati (PHE)**

#### *Makroskopisk bild*

Proliferativ hemorragisk/akut hemorragisk enteropati (PHE) anses vara den akuta formen av proliferativ enteropati (Rowland & Lawson, 1975). De förändringar som ses vid PHE är förtjockade, dilaterade och uppsvullna tarmar (Rowland & Rowntree, 1972; McOrist &

Gebhart, 2006). Den serösa ytan får ett nätliknande utseende på grund av områden av subserösa ödem. Tvärsnitt av påverkade tarmavsnitt har visat att mucosan och submucosan är förtjockade. Hos svårt påverkade grisar har petechier påvisats i jejunums mucosyta och stas av blodkärl setts i ileums *mucosa*. I lumen har koagulerade blödningar påvisats (Rowland & Rowntree, 1972; McOrist & Gebhart, 2006). En studie av Love och Love (1979) visade att grisar som avlivades och undersöktes så fort kliniska symptom uppvisades hade skador som inte observerades hos grisar som hade avlidit av sjukdomen. Skadorna som upptäcktes hos de avlivade grisarna var utbredda ödem i den del av *ileum* som fäster till mesenteriet samt en riklig förekomst av *ascites*. Ett fibrinöst membran som täckte epitelet och små blodkoagel mellan epitelet och det fibrinösa membranet syntes tolv timmar efter att kliniska symptom observerats och 24 timmar efter kliniska symptom uppkommit var tarmlumen fylld med blod.

#### *Histologisk bild*

I histologiska undersökningar av tarmsnitt från grisar som avlidit av PHE har epitelet i påverkade tarmavsnitt visats vara hyperplastiskt med små områden av nekrotiska celler. Celler i många områden har observerats uppvisa tecken på mitosaktivitet utan att vara belägna i de basala regionerna av epitelet. I tarmlumen har det observerats varierande mängder blod och fibrin. Det har även visats att de distala delarna av ileums *mucosa* varit förtjockade samt förlorat villstruktur. I *lamina propria* har stas och blödningar kunnat påvisas. Celldebris har även påvisats i mucosans körtelgångar (Rowland & Rowntree., 1972). Histologiska snitt från grisar som avlivats 12 respektive 24 timmar efter att kliniska symptom uppstått uppvisade andra förändringar. I villitoppar observerades en proteinrik vätska i lamina proprias laktealer och interstitium vilket orsakade förvridning av dessa *villi*. Vidare observerades omfattande mängder eosinofiler som efter 24 timmar hade minskat betydligt medan förekomsten av stas och blödningar hade ökat i epitelet och *lamina propria*. Samma studie påvisade bakterier i cytoplasman hos epitelceller, i celler belägna i kärl samt fritt i *lamina propria* och submucosan (Love & Love., 1979).

## DISKUSSION

Att proliferativ enteropati uppkommer som följd av infektion med *Lawsonia intracellularis* verkar idag vara allmänt vedertaget, men hur bakterien ger upphov till sjukdom och hur den orsakar att de makroskopiska förändringarna uppkommer är ännu oklart.

### Patogenes

Till att börja med är det ännu inte bevisat varför det är så att gnotobiotiska kultingar som inokulerats med renkulturer av *L. intracellularis* inte utvecklar sjukdom. Detta skulle kunna bero på avsaknad av en anaerobisk flora eller förlorad patogenicitet som McOrist *et al* (1993) föreslår, men också att ålder och födan hos kultingarna påverkar. Att gnotobiotiska kultingar inte utvecklar sjukdom efter inokulering med renkulturer av *L. intracellularis* är en aspekt jag finner mycket intressant. Kan det vara så att en synergistisk effekt förekommer mellan *L. intracellularis* och en annan bakterie som kanske gör epitelet mer mottagligt och koloniserbart för *L. intracellularis*? Är det så att en annan bakterie ger upphov till en mikroaerob miljö som gynnar *L. intracellularis* eller är det så att *L. intracellularis* för att kunna utveckla sjukdom behöver få en gen överförd från en annan bakterie innan den kan orsaka infektion?

När det gäller hur bakterien sprids verkar den generella uppfattningen vara att bakterien sprids vidare via delning av infekterade celler. Vidare undersökningar kring vad bakterier belägna i *lamina propria* har för betydelse är dock av vikt då detta kan vara ytterligare ett sätt för bakterien att sprida sig från krypta till krypta samt i vilken utsträckning bakterier sprids via avknoppningar från cytoplasman. Tidigare har det sagts att bakterien saknar flagell samt är orörlig (McOrist *et al*, 1995a) men nya studier ska ha visat att bakterien har en flagell (Garrity *et al*, 2005). Skulle detta vara fallet tror jag det kan ha stor betydelse då det skulle kunna ge helt andra förklaringar till spridningen av bakterien. För om *Lawsonia* har flagell, skulle den kunna spridas längs epitelet genom aktiv migrering efter att ha knoppats av från infekterade celler? Flagellen kanske dessutom har någon funktion vid cellupptaget. Dock ska denna flagell endast ha påvisats *in vitro* och inte *in vivo*, därför anser jag att vidare studier är av vikt för att undersöka betydelsen av denna flagell.

Varför bakterien har en predilektion för enterocyter och vilka enterocyter som infekteras först är inte det heller ännu helt utrett. Det har föreslagits att de snabbt delande cellerna i kryptorna är de som först infekteras (Lawson *et al.*, 1993, 1995), men en ny studie föreslår att cellerna i krypt/villigränsen är de som infekteras först (Boutrop *et al.*, 2010). Nya studier för att bekräfta eller dementera uppgifterna om att krypt/villigränsen skulle vara ett predilektionsområde anser jag är nödvändiga då studien som föreslog krypt/villigränsen är den enda jag hittat som föreslår detta, dessutom baserades den på ett litet antal djur. Att även utföra studier för att undersöka om specifika receptorer förekommer på dessa celler eller om bakterier i detta område får en längre interaktionstid anser jag vara nödvändiga för att ytterligare förstå infektionsprocessen. Att lyckas bevisa förekomsten av specifika receptorer för *L. intracellularis* tror jag skulle vara ett enormt genombrott för forskningen på området då detta skulle förklara preferensen för enterocyter samt hur själva upptaget sker. Att hitta en sådan receptor skulle även kunna vara ett genombrott i bekämpning av sjukdomen då detta skulle kunna innebära en möjlighet till att utveckla nya läkemedel med receptorn som mål.

Det som jag finner mest fascinerande med denna sjukdom är hur den får celler att fortsätta genomgå mitos och öka i antal men inte differentiera, vilket påminner om ett neoplastiskt förfarande, och detta verkar även vara det som forskare idag vet minst om. Förslag på möjliga mekanismer har presenterats i detta arbete (se ”Process i cellen och spridning”) och jag finner dessa högst intressanta. Det jag tror mest på är en kombination mellan att bakterien kan orsaka nedreglering av apoptosgener och att skadan av cellerna orsakar ett proliferatoriskt svar. Detta anser jag vara troligt då det observerats en frånvaro av apoptos i de tarmområden som drabbats i flera studier. Dock är samtliga alternativ möjliga och detta är endast spekulationer och det är därför av vikt att vidare studier utförs med syfte att vidare studera vad för gener som bakterien bär på samt om och i så fall vad för typ av substanser den kan producera för att öka kunskapen kring patogenesen.

### **Patologiska förändringar**

Det verkar som det idag är fastslaget att proliferativ enteropati ger upphov till fyra olika typer av skador (Rowland & Lawson, 1975; McOrist & Gebhart, 2006) och att samtliga av dessa uppvisar en sjuklig proliferation av enterocyter som ger adenomatös liknande förändringar då förändringarna har påvisats i olika studier av de olika tillstånden (Rowland & Rowntree, 1972; Lawson *et al.*, 1974; Rowland & Lawson, 1975). Jag anser själv att PHE är den allvarligaste formen då den kan orsaka stora förluster av djur, dock är de andra formerna av PE även problem då de kan orsaka försämrad tillväxt eller förlust av djur. Varför PHE utvecklas och varför detta ger upphov till en akut reaktion har inte tagits upp i detta arbete på grund av brist på referenser.

### **Slutsats**

Det är viktigt att poängtera är att detta arbete är begränsat till sin storlek och omfattning vilket kan vara orsaken till att all tillgänglig fakta eller fler infallsvinklar ej är presenterade.

Det är alltså så att proliferativ enteropati är en grupp av tillstånd med betydelse för griskärlingen med många oupplösta frågor. Att utföra vidare forskning på området är av betydelse för att få veta mer om vilka egenskaper *L. intracellularis* har som ger upphov till att de sjukliga förändringarna kan uppstå på gris. Sådan kunskap tror jag skulle vara till hjälp för att bekämpa sjukdomen och minska en redan lidande griskärlings förluster.



## REFERENSER

- Boutrop T. S, Boesen H. T, Boye M., Agerholm J. S & Jensen T. K. (2010). Early pathogenesis in porcine proliferative enteropathy caused by *Lawsonia intracellularis*. *Journal of Comparative Pathology*, 143, 103-109.
- Garrity, G. M., Brenner, D. J., Krieg, N. R. & Staley, J. R.(red). (2005). Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, Volume Two: The Proteobacteria, Parts A - C. New York: Springer. ISBN: 978-0-387-95040-2.
- Jacobson, M., Gerth Löfstedt, M., Holmgren, N., Lundeheim, N. & Fellström, C. (2005). The prevalences of *Brachyspira* spp. and *Lawsonia intracellularis* in Swedish piglet producing herds and wild boar population. *Journal of Veterinary Medicine*, 52, 386-391.
- Jensen, T.K., Christensen, B.B. & Boye, M. (2006). *Lawsonia intracellularis* infection in the large intestines of pigs. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica*, 114, 255-264.
- Joens, L. A., Nibbelink S. & Glock R. D. (1997). Induction of gross and microscopic lesions of porcine proliferative enteritis by *Lawsonia intracellularis*. *American Journal of Veterinary Research*, 58, 1125–1131.
- Junqueira, L. C. & Carneiro, J. (2005). *Basic Histology*. 11. uppl. USA. The McGraw-Hill Companies. Kap.15.
- Lawson, G. H. K., Rowland, A. C., Roberts, L., Fraser G. & McCartney, E. (1979). Proliferative haemorrhagic enteropathy. *Research in Veterinary Science*, 27, 46–51.
- Lawson, G. H. K., McOrist, S., Jasni, S. & Mackie, R. A. (1993). Intracellular bacteria of porcine proliferative enteropathy: cultivation and maintenance *in vitro*. *Journal of Clinical Microbiology*, 31, 1136–1142.
- Lawson, G. H. K., Mackie, R. A. M., Smith, D. G. E. & McOrist, S. (1995). Infection of cultured rat enterocytes by ileal symbiont *intracellularis* depends on host cell function and actin polymerisation. *Veterinary Microbiology*, 45, 339–350.
- Love, D. N. & Love, R. J. (1979). Pathology of proliferative haemorrhagic enteropathy. *Veterinary Pathology*, 16, 41–48.
- McOrist, S., Jasni, S., Mackie, R. A., MacIntyre, N., Neef, N. & Lawson, G. H. K. (1993). Reproduction of porcine proliferative enteropathy with pure cultures of ileal symbiont *intracellularis*. *Infection and Immunity*, 61, 4286–4292.
- McOrist, S., Gebhart, C. J., Boid, R. & Barns, S. M. (1995a). Characterization of *Lawsonia intracellularis* gen. nov., sp. nov., the obligate intracellular bacterium of porcine proliferative enteropathy. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 45, 820–825.
- McOrist, S., Jasni, S., Mackie, R. A. M., Berschneider, H.M., Rowland, A. C. & Lawson, G. H. K. (1995b). Entry of the bacterium ileal symbiont *intracellularis* into cultured enterocytes and its subsequent release. *Research in Veterinary Science*, 59, 255–260.
- McOrist, S., Roberts, L., Jasni, S., Rowland, A. C., Lawson, G. H. K., Gebhart, C. J. & Bosworth, B. (1996a). Developed and resolving lesions in porcine proliferative enteropathy: possible pathogenic mechanisms. *Journal of Comparative Pathology*, 115, 35–45.
- McOrist, S, Lawson, G. H. K, Rowland A. C & MacIntyre N., (1989) Early lesions of proliferative enteritis in pig and hamsters, *Veterinary Pathology*, 26, 260-264.

- McOrist, S. & Gebhart, C.J. (2006). Proliferative Enteropathies. I: B.E. Straw, J.J. Zimmerman, S. D'Allaire & D.J. Taylor, red. *Diseases of Swine*. 9. uppl. Ames, Iowa. Blackwell Publishing. Kap. 44.
- Rowland, A. C. & Rowntree, P. G. M. (1972). A haemorrhagic bowel syndrome associated with intestinal adenomatosis in the pig. *Veterinary Record*, 91 235–241
- Rowland, A. C. & Lawson, G. H. K. (1974). Intestinal adenomatosis in the pig: immunofluorescent and electron microscopic studies. *Research in Veterinary Science*, 17, 323-330.
- Rowland, A. C. & Lawson, G. H. K. (1975). Porcine intestinal adenomatosis: a possible relationship with necrotic enteritis, regional ileitis and proliferative haemorrhagic enteropathy. *Veterinary Record*, 97, 178–180.
- Smith, S. H. & McOrist, S. (1997). Development of persistent intestinal infection and excretion of *Lawsonia intracellularis* by piglets. *Research in Veterinary Science*, 62, 6–10.