

Estrongiloidiasis diseminada en una paciente viviendo con SIDA en Honduras

Disseminated Strongyloides stercoralis in an AIDS patient in Honduras

Rina Girard de Kaminsky*

RESUMEN. Se discute la morfología de larvas de *Strongyloides stercoralis* encontradas por primera vez en el Servicio de Parasitología del Hospital Escuela, Honduras, en muestras de esputo de una paciente viviendo con SIDA y se plantean posibles respuestas inmunológicas que propiciarían una diseminación de este parásito. Diferentes microfotografías ilustran los estadios encontrados y la reacción inflamatoria acompañante luego de iniciado el tratamiento. Se destaca la necesidad de desarrollar e implementar algoritmos que asistan en la sospecha clínica y en el diagnóstico de laboratorio de estrongiloidiasis en pacientes normales e inmunosupresos, con recomendaciones para reforzar la educación formal y continua del personal de salud.

Palabras Clave: Esputo. Estrongiloidiasis diseminada. Honduras. SIDA.

ABSTRACT. Morphological characteristics of different egg and larval stages of the first case of disseminated *Strongyloides stercoralis* found in sputum samples of an AIDS patient in Honduras are illustrated with microphotographs, comparing the inflammatory reaction before and after specific treatment. Possible immunological responses involved in dissemination

of *S. stercoralis* are discussed. The need is emphasized to develop and implement algorithms that could assist in the clinical suspicion and improved laboratory diagnosis of strongyloidiasis in normal as well as immunosuppressed patients. Strengthening education of medical and laboratory human resources is a way to assure accurate and reliable patient care and management.

Keywords: AIDS. Disseminated strongyloidiasis. Honduras. Sputum.

INTRODUCCIÓN

Strongyloides stercoralis es un parásito intestinal humano frecuente en muchos países del mundo, informado también de Honduras. La infección puede ocurrir en adultos y en niños de áreas endémicas.¹ Aunque no se cuenta con datos precisos sobre estrongiloidiasis en Honduras, algunos estudios utilizando el método de Baermann lo encontraron en 2.7% de 266 niños de 0-6 años de edad con diarrea,² en 17% de 427 pacientes seleccionados al azar del Hospital Escuela,³ en 13.2% de 106 niños de 0 a 10 años de edad, en 24.3% de 74 adultos y 25% de 99 niños institucionalizados, respectivamente.⁴ En pacientes viviendo con SIDA, la infección por *S. stercoralis* refleja la epidemiología local: 18.7% de 80 pacientes y 23.5% de 79 pacientes en Tegucigalpa y San Pedro Sula respectivamente, estaban infectados⁵ (observaciones no publicadas). El parásito se encuentra confinado al tracto

* Dirección de Investigación Científica, Universidad Nacional Autónoma de Honduras y Hospital-Escuela, Apartado Postal 1587, Tegucigalpa, Honduras. Dirigir correspondencia a: E-mail: fundar@cablecolor.hn.

intestinal, por lo general es asintomático, pero en ocasiones se acompaña de dolor abdominal, pérdida de peso y diarrea entre los síntomas más comunes.⁶ Es bien conocido que en algunos casos de malnutrición,⁷ alcoholismo,⁸ enfermedades crónicas incluyendo aquellos que reciben terapia corticoesteroide por diferentes razones, así como en los pacientes severamente inmunocomprometidos, la estrongiloidiasis se puede diseminar.⁹ En el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) el parásito puede diseminarse también; sin embargo, la frecuencia de tal ocurrencia no es paralela a la estrongiloidiasis presente en la población infectada y viviendo con SIDA.¹⁰ Este informe sobre estrongiloidiasis diseminada en un paciente viviendo con SIDA en Honduras resalta la morfología diferencial de las larvas. Tiene interés por varias razones: 1) es el primer informe de estrongiloidiasis diseminada en un paciente viviendo con SIDA en Honduras, 2) tanto larvas rabsitiformes como larvas autoinfectantes filariformes se hallaron en el esputo, junto con huevos en diferentes estadios de desarrollo, 3) las larvas y los huevos, libres de células inflamatorias al inicio, se encontraron rodeadas de una inflamación masiva durante el tratamiento y 4) el caso fue documentado con microfotografías, útiles como referencia.

HISTORIA CLÍNICA

La paciente, una mujer de 31 años de edad, diagnosticada viviendo con SIDA tres meses antes y sin recibir terapia antiretroviral, fue admitida al Hospital Escuela, Tegucigalpa, por tener tos productiva, debilidad general, fiebre y dolor de cabeza. Al examen clínico, se encontró candidiasis oral, atrofia muscular severa y abundantes crepitaciones bilaterales pulmonares. El abdomen era globoso, depresible, doloroso a la palpación, acompañado de una hepatoesplenomegalia importante. Tenía una historia de diarrea de un mes de duración, líquida, con moco pero sin sangre. Un examen de esputo examinado por bacilos ácido resistentes tres días después de hospitalizada fue informado negativo. Dos días después, una segunda muestra de esputo fue negativa por bacilos ácido resistentes; sin embargo, el técnico de laboratorio informó haber visto objetos teñidos similares a larvas. Una preparación en fresco de la muestra refrigerada reveló numerosas larvas, identificadas con criterios morfológicos como larvas filariformes y rabsitiformes de *Strongyloides stercoralis*, así como huevos en diferentes estadios de

desarrollo.¹¹ Se le inició terapia con 400 mg diarios de albendazol por 5 días, repitiendo la dosis 5 días adicionales; continuando con 25mg/kg de peso de tiabendazol 2 veces al día por 7 días. Paralelamente se inició terapia antiretroviral. Una cuenta de leucocitos antes de la terapia antihelmíntica mostró 4,200 cél/mm³, con 0% de eosinófilos. En dos exámenes hematológicos posteriores se observó que persistía la leucopenia (media 3,080 cél/ μ L) pero los eosinófilos habían aumentado a 4.8% y 14.7%, 5 y 9 días, después de haber iniciado la terapia antihelmíntica respectivamente. Un examen de heces al momento de la hospitalización informó numerosas larvas de *S. strongyloides*, las que no fueron encontradas en exámenes posteriores.

MORFOLOGÍA DE HUEVOS Y LARVAS

Se tomaron microfotografías de todos los estadios del parásito encontrados en el esputo, en fresco o fijado en formalina al 10% y coloreado temporalmente con solución de Lugol. El esputo contenía en este momento pocas células inflamatorias y larvas. (Figura No. 1 A). Las larvas rabsitiformes presentes en dos esputos iniciales tenían una cápsula bucal corta, más corta que el ancho de

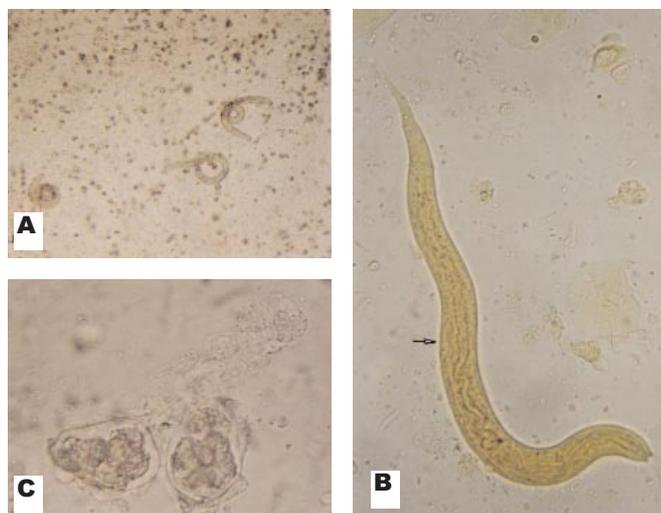


Figura No. 1. *Strongyloides stercoralis*, diferentes estadios en el esputo de una paciente viviendo con SIDA. **A)** Esputo en fresco mostrando 3 larvas (100X). **B)** Larva rabsitiforme, coloreada con solución de Lugol y sin leucocitos alrededor, mostrando esófago rabsitiforme, cola puntiaguda y el primer estadio genital (flecha) (400X). **C)** Huevos, de cáscara fina, con un embrión en el interior, rodeados de algunas células y moco (400X).

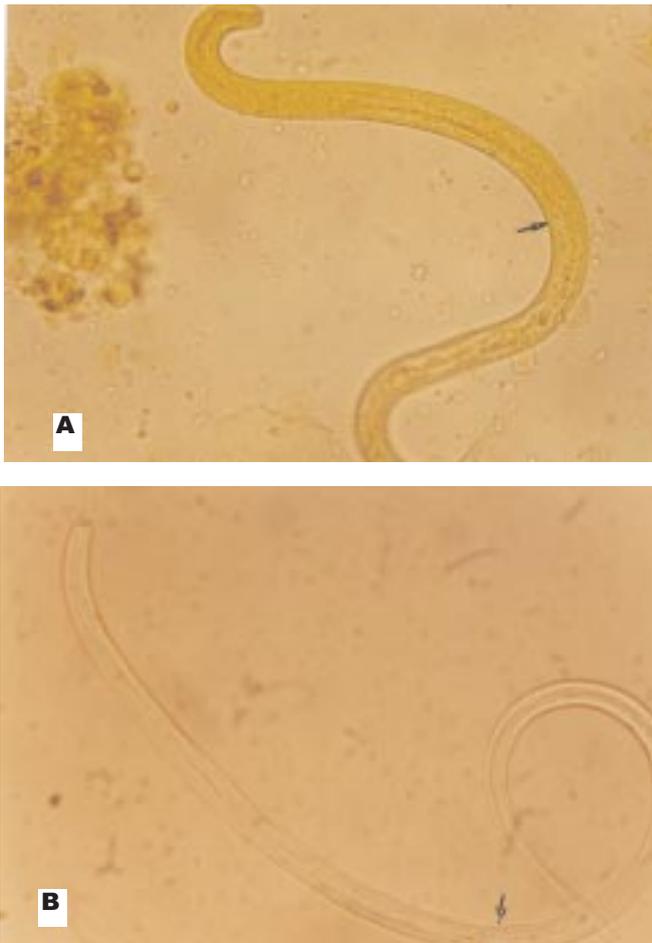


Figura No. 2. *Strongyloides stercoralis*, larva autoinfectante y larva infectante, para comparar. **A)** Larva autoinfectante recobrada del esputo, sin vaina, una muesca en la punta de la cola, más gruesa y más corta que B (400X). **B)** Larva infectante de un cultivo de heces, de un paciente diferente. Es más larga y delgada que la autoinfectante. Comparar el largo del esófago entre ambas (flecha). (400X)

la larva al nivel de esófago; el primordio genital era grande y visible en la mitad posterior de la larva, entre el intestino y la pared del cuerpo (Figura No.1 B). El rango de tamaño de 5 larvas rabaditiformes fue 288-330 μm de largo por cerca de 15 μm de ancho. Las larvas estaban inmóviles o lentas en las preparaciones en fresco. Las larvas filariformes autoinfectantes (Figura No.2 A) carecían de vaina, eran más cortas y gruesas que las larvas infectantes que se pueden recobrar de cultivos de heces o del ambiente (Figura 2 B); el esófago, de forma filiforme llegaba hasta cerca de la mitad del cuerpo de la larva, el primordio genital no era visible y la cola presentaba una

muesca en la punta. El rango de tamaño de 5 larvas fue 480-530 μm de largo por 16 μm de ancho.¹²

Los huevos, de cáscara fina (Figura No. 1 C), se observaron en la segunda muestra de esputo, ovoides, transparentes, con medidas entre 58 μm por 43 μm . La mayoría presentaba diferentes estadios de embrionación y algunas veces parecían rodeados de una cubierta transparente, probablemente de moco. Una muestra de esputo tomada 9 días después de iniciada la terapia reveló numerosos huevos, la mayoría rodeados o con numerosas células inflamatorias adheridas (Figura No. 3A). En esa muestra, las larvas eran pocas en número y la mayoría rodeadas de células inflamatorias en cantidad tal que no fue posible identificarlas o determinar el estadio (Figuras No. 3B, C). La morfología de muchas era irregular, hinchadas e inmóviles. En algunas larvas se observó un tipo de envoltura (Figura No. 3D).

COMENTARIOS

Strongyloides stercoralis es considerado un parásito transmitido por las heces y no por el suelo, ya que las larvas se vuelven infectantes en pocas horas después de salir en las heces, en un ambiente húmedo y cálido (25-30° C) (Ref. 6). Este hecho y la observación de que las larvas tienden a aglomerarse en la superficie podría explicar la razón de su presencia en instituciones (mentales, guarderías) o de agruparse entre individuos con higiene pobre que comparten las mismas facilidades.¹³ En Honduras se han identificado esas dos situaciones de riesgo: 1) compartiendo una vivienda con individuos infectados¹⁴ y 2) viviendo en una institución.⁴

Una característica importante de la infección por *S. stercoralis* es su naturaleza crónica, con 20-30 años o más de duración documentada.¹⁵ Una teoría sugiere que en infecciones por *Strongyloides* se produce un episodio de autoinfección que amplifica la infección primaria, con una gran proporción de las larvas que se vuelven infectantes en el intestino del individuo infectado. Estudios adicionales mostraron que la autoinfección podía inducirse en gerbils al recibir dosis bajas de esteroides por un período de tiempo, pero sin desarrollar una hiperinfección.¹⁶ Otras observaciones en el modelo del gerbil sugirieron que el desarrollo de la larva autoinfectante de tercer estadio ocurría cuando la población

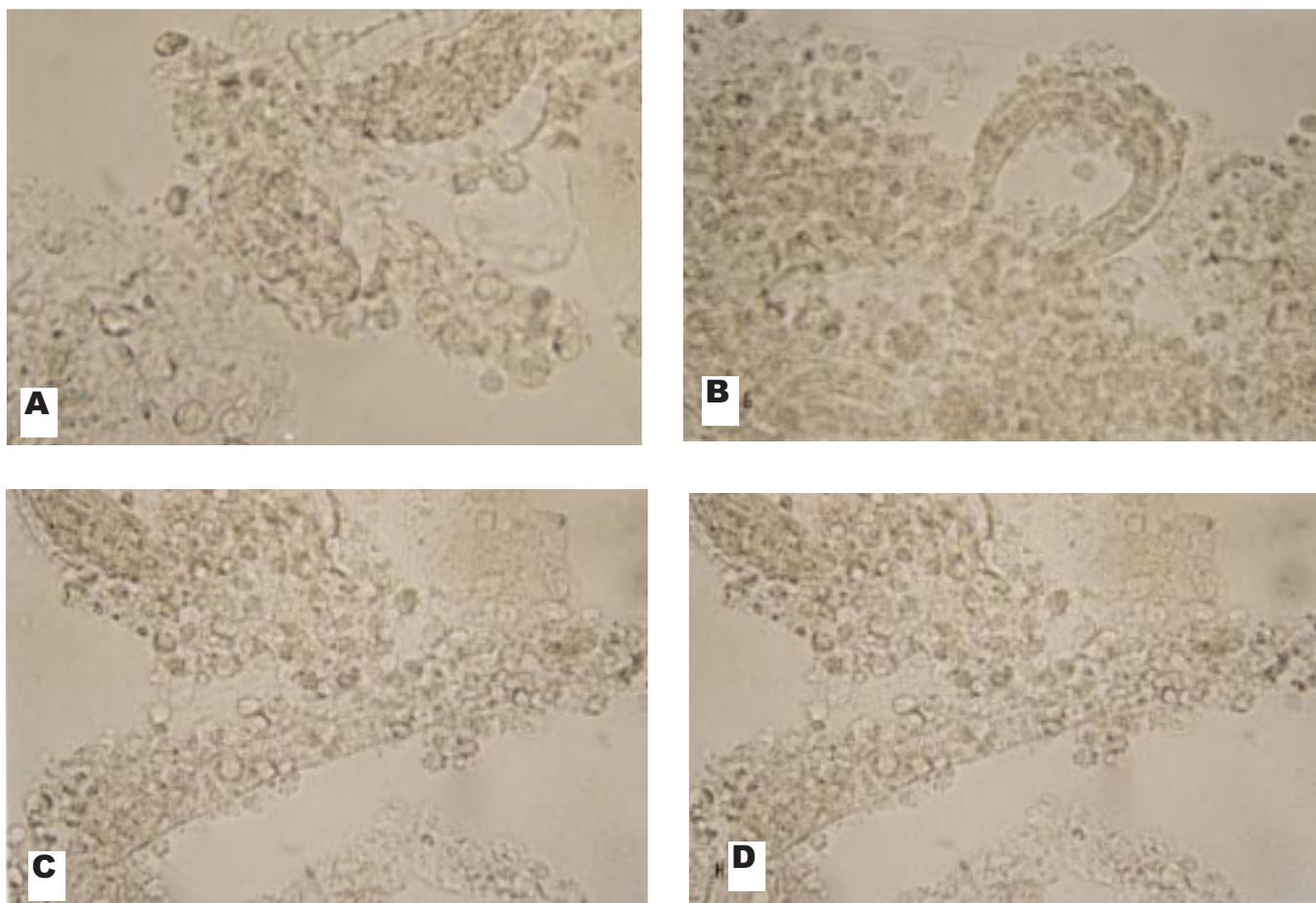


Figura No. 3. *Strongyloides stercoralis*, larvas en esputo, recobradas 9 días después de iniciar terapia antiretroviral y antiparasitaria, rodeadas de una gran reacción inflamatoria; A) Dos huevos; B y C) larvas en esputo rodeadas de una reacción masiva inflamatoria, casi destruídas en su morfología; D) moco rodeando una larva. (400 X).

intestinal de larvas rabadiformes era numerosa, como en animales con infecciones severas.¹⁷ Aunque esta explosión de autoinfección ya había sido observada en cachorros no inmunes recién nacidos, no se conoce si tal amplificación ocurre en el humano, lo cual podría explicar la cronicidad de la infección. La morfología diferente de las larvas autoinfectantes, de aquella de los estadios infectantes del suelo, permite determinar si hay o no diseminación.

El hecho de que tanto huevos como larvas rabadiformes estaban presentes en el esputo hace pensar que las hembras partenogénicas habían colonizado y establecido una infección en el epitelio bronquial. No se realizó ninguna biopsia para confirmar esta observación. Tal comportamiento de las hembras de *Strongyloides* ha sido mencionado como una posibilidad rara en individuos

inmunosupresos con estrongiloidiasis, haciendo notar que se conoce muy poco sobre el mecanismo de penetrar y permanecer dentro de la mucosa o epitelio bronquial, ya que tal espacio es de naturaleza delicada y poco profundo.¹¹

Se ha informado que la ausencia de eosinofilia periférica en estrongiloidiasis conlleva un pronóstico pobre.¹⁸ En este caso, antes de la terapia antihelmíntica no se había detectado eosinófilos en el examen hematológico de la paciente. Fue solamente luego de haber iniciado la terapia, tanto antihelmíntica como antiretroviral, que se registró un aumento hasta del 14.7%. Es conocido que los eosinófilos se asocian a infecciones parasitarias, especialmente aquellas que tienen una fase tisular. Una respuesta inmune de tipo células ayudadoras Th2, con producción de interleukinas tales como IL-4 y IL-5 son

importantes en el control de infecciones por helmintos, asumiendo que ambos, IgE y los eosinófilos, participan en matar o expulsar los helmintos del hospedero.¹⁹ Los perfiles de citocinas de pacientes con estrongiloidiasis se caracterizan por presentar niveles altos de anticuerpos IgE específicos y una IL-5 elevada; cuando estos decrecen, sugiriendo una disminución de la respuesta inmune Th2, los individuos con estrongiloidiasis pueden desarrollar una diseminación, como ocurrió con esta paciente viviendo con SIDA.²⁰

Nuestras observaciones de larvas totalmente cubiertas por gran cantidad de células inflamatorias, con inmovilización y desorganización de su morfología interna una vez iniciada la terapia antihelmíntica y/o antiretroviral, con un aumento paralelo en la eosinofilia sanguínea, podría indicar alguna actividad del albendazol y el tiabendazol o la terapia antiretroviral sobre el sistema inmune. A su vez, las larvas filariformes de *Strongyloides* son capaces de activar tanto la vía alternativa como la clásica de complemento.²¹ Tal activación promueve la adherencia de células inflamatorias hacia la superficie de la larva. Los componentes del complemento, en asociación con células efectoras, pueden tener un papel importante en matar o dañar a los parásitos. La supresión inmune que existe en pacientes viviendo con SIDA no promueve la adherencia de células inflamatorias, la citotoxicidad o la muerte de las larvas. Solamente podemos especular las razones del aumento de células inflamatorias adheridas a las larvas y huevos en el esputo de ésta paciente a los 9 días de iniciado tratamiento específico, acompañado de un aumento en la eosinofilia, ya que no se realizaron coloraciones de células en esputo ni se realizaron otros estudios de carácter inmunológico.

El examen de 2 mg de heces por el método directo es muy insensible para la detección de rutina de estrongiloidiasis. El método de Baermann, repetido a intervalos, aún mejor si se asocia a un método de migración en agar, aumenta la sensibilidad del diagnóstico.³ A menudo el examen de heces es negativo en presencia de una hiperinfección o de enfermedad diseminada. En casos de SIDA u otra inmunosupresión, en pacientes con sintomatología pulmonar, viviendo en áreas endémicas de estrongiloidiasis, obliga a sospechar una posible diseminación y a ordenar exámenes de esputo. Esta muestra debe enviarse a un laboratorio especializado en parasitología con la solicitud

específica de buscar estadios de *S. stercoralis*. Si se envía sin especificar, posiblemente se realice una coloración para bacilos ácido resistentes únicamente. Es urgente desarrollar y aplicar algoritmos de trabajo que permitan el tamizaje de individuos sospechosos de estrongiloidiasis en situaciones de alto riesgo, sobretodo en aquellos provenientes de áreas endémicas, con eosinofilia elevada, o inmuno-compromiso primario o secundario, o antes de iniciar terapia inmunosupresora, etc. Se ha señalado que muestras de pacientes con hiperinfección son infectantes, por lo que se aconseja seguir los métodos de bioseguridad recomendados en general, como el uso de guantes, lavado de manos, para todos aquellos en contacto con diferentes tipos de muestras de estos pacientes.⁹

La capacidad del personal de laboratorio en diagnosticar infecciones parasitarias depende, entre otros, de un factor importante: adiestramiento adecuado. Ya que el diagnóstico de la mayoría de las infecciones parasitarias depende de un examen e identificación microscópica en todo tipo de muestras, se debe exigir una capacidad y dedicación especial a este personal técnico. La confiabilidad de diagnóstico parasitológico por personal de laboratorio en Honduras no es satisfactoria y podría mejorarse de varias maneras: 1) a través de cursos cortos programados especialmente para el personal que ya trabaja en el laboratorio, conducido por parasitólogos certificados y 2) reforzando su preparación en las instituciones formadoras de personal.^{22,23} Con esto se podría obtener un diagnóstico más confiable, indispensable en el manejo y cuidado de pacientes.

Addendum: Al terminar la preparación de este manuscrito, nos informaron que la paciente sobrevivió 11 meses, permaneció negativa por estrongiloidiasis en muestras de esputo; sin embargo, adquirió una histoplasmosis pulmonar y falleció en agosto 2004. En Honduras no se realiza autopsia a pacientes viviendo con SIDA.

AGRADECIMIENTOS. La autora agradece sinceramente a los Drs. Antonio D'Alessandro, Departamento de Salud Pública y Medicina Tropical, Universidad de Tulane; Luis Fonte Galindo, Instituto Pedro Kouri, La Habana, Cuba, por revisar el manuscrito; Jorge Fernández, CONASIDA, Secretaría de Salud, Honduras, por discusiones estimulantes.

REFERENCIAS

1. Burke J. Strongyloidiasis in childhood. *Am J Child Dis* 1978; 132:1130-1136.
2. Kaminsky RG. Parasitism and diarrhoea in children from two rural communities and marginal barrio in Honduras. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991; 85:70-73.
3. Kaminsky RG. Evaluation of three methods for laboratory diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *J Parasitol* 1993; 79:277-280.
4. Kaminsky RG. Prevalencia de parasitismo intestinal en diferentes poblaciones de Honduras. II. Niños y adultos institucionalizados. *Rev Méd Hondur* 1998; 66:62-70.
5. Kaminsky RG. Parásitos intestinales en diferentes poblaciones de Honduras. III. Prevalencia de parásitos intestinales en pacientes VIH/SIDA. *Rev Méd Hondur* 1999; 67:235-242.
6. World Health Organization 1981. Intestinal protozoan and helminthic infections. Technical Report Series 666, WHO, Geneva Switzerland.
7. Chacín-Bonilla L, Guanipa N, Cano G. Estrongiloidiasis hiperinfectiva fatal: reporte de tres casos. *Invest Clin* 1990; 31:61-82.
8. Marques de Oliveira LC, Toffoli Ribeiro C, Melo Mendes D, *et al.* Frequency of *Strongyloides stercoralis* infection in alcoholics. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97:119-121.
9. Kreiser PB & Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17:208-217.
10. Fleming AF. Opportunistic infections in AIDS in developed and developing countries. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84(Suppl.):1-6.
11. Beaver PC, Jung R, Cupp E. *Clinical Parasitology*. 9th ed., Philadelphia, US: Lea and Febiger, 1984.
12. Schad GA, Smith G, Megyeri Bhopale VM, Niamatali S, Maze R. *Strongyloides stercoralis*: an initial autoinfective burst amplifies primary infection. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 48:716-725.
13. Lindo JF, Robinson RD, Terry SI *et al.* Age-prevalence and household clustering of *Strongyloides stercoralis* infection in Jamaica. *Parasitol* 1995; 110:97-102.
14. Coello Gómez LA. Prevalencia de *Strongyloides stercoralis* en el Hospital Evangélico y una escuela pública de Siguatepeque y algunas observaciones epidemiológicas. Tesis previa opción al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, Biblioteca Médica Nacional, 1992, Tegucigalpa, Honduras.
15. Pelletier I. Chronic strongyloidiasis in World War II far east ex-prisoners of war. *Am J Trop Med Hyg* 1984; 33:55-61.
16. Nolan TJ, Megyeri Z, Bhopale V. *Strongyloides stercoralis*: The first rodent model for uncomplicated and hyperinfective strongyloidiasis, the mongolian gerbil (*Meriones Unguiculatus*). *J Infec Dis* 1993; 168:1479-1484.
17. Nolan TJ, Bhopale V, Rotman H, Abraham D, and Schad G. *Strongyloides stercoralis*: high worm population density leads to autoinfection in the jird. *Exp Parasitol* 2002; 100:173-178.
18. Genta R, Douce RW, Walzer PD. Diagnostic implications of parasite-specific immune responses in immunocompromised patients with strongyloidiasis. *J Clin Microbiol* 1986; 23:1099-1103.
19. Rotman HL, Schnyder-Candrian S, Scott P, Nolan TJ, Schad GA, Abraham D. IL-12 eliminates the Th-2 dependent protective immune response of mice to larval *Strongyloides stercoralis*. *Parasite Immunol* 1997; 19:29-39.
20. Porto A, Neva F, Bittencour TH, Lisboa W, Thompson R, Alcantara L, Carvalho E. HTLV-I decreases Th2 type of immune response in patients with strongyloidiasis. *Parasite Immunol* 2001; 23:503-507.
21. Messias IJ, Genta RM & Mohren WD Adherence of monocytes and polymorphonuclear leukocytes to infective larvae of *Strongyloides stercoralis* after complement activation. *J Parasitol* 1994; 80:267-274.