

CAPÍTULO 2

Cystoisospora belli. Cystoisosporosis humana

María Laura Ciarmela

Generalidades

Cystoisospora belli (Frenkel, 1977) es un protozoo intracelular obligado responsable de la cystoisosporosis humana, una infección cosmopolita, aunque más frecuente en regiones tropicales y subtropicales. Este parásito penetra y desarrolla en el interior de las células epiteliales del intestino delgado, produciendo diarrea, esteatorrea, dolor de cabeza, dolor abdominal, fiebre y pérdida de peso. En pacientes inmunocompetentes produce una diarrea aguda autolimitada, en inmunocomprometidos y en niños es un parásito oportunista, cuyos síntomas son más severos. La cystoisosporosis está considerada como una de las enfermedades marcadoras de SIDA (Becerril Flores, 2004).

La cronicidad de la infección en individuos inmunocomprometidos y sus recurrencias, puede ser debido a la capacidad que tiene *C. belli* de infectar sitios extraintestinales, esta sería una forma de resistencia a los tratamientos (Cranendonk et al., 2003). Los quistes extraintestinales han sido descriptos en nódulos linfáticos mesentéricos y traqueobronquiales, hígado, médula ósea, y lámina propia del intestino delgado de pacientes con HIV/SIDA. La presencia de estos quistes en tejidos linfoides sugiere que los macrófagos podrían estar manteniendo al parásito en estado de latencia por largos periodos (Frenkel et al., 2003).

Morfología

Cystoisospora belli tiene el aspecto típico de los coccidios. Los ooquistes pueden ser ovoides o de aspecto fusiforme, de 20 a 30 µm de largo por 10 a 20 µm de ancho. Posee una pared de doble capa, observándose al principio, en su interior, una masa esférica granular con un núcleo redondo y claro (Figura 1), que luego madura y forma dos porciones, dando origen a dos esporoblastos, cada uno de los cuales desarrolla una pared gruesa para convertirse en esporoquistes, los cuales a su vez contendrán cuatro esporozoítos curvos cada uno. Los ooquistes maduran en el medio externo (EcuRed, 2013).

Los ooquistes son resistentes a la cloración del agua, sobreviven varios meses en el ambiente, se destruyen a 60°C durante 5-10 minutos.

Los esporozoítos y los merozoítos, las fases móviles que invaden células epiteliales, tienen forma de semiluna. Cuando maduran a trofozoítos toman una forma redonda u oval, con un núcleo prominente y un nucléolo conspicuo.

Los macrogametos presentan un núcleo grande, redondo u oval, situado centralmente. A También los caracteriza la presencia de gránulos intracitoplasmáticos prominentes. Los microgametocitos, que son el estadio menos comúnmente identificado, contienen microgametos alineados en su periferia a lo largo de la superficie interna de la membrana celular (Resende et al., 2014).

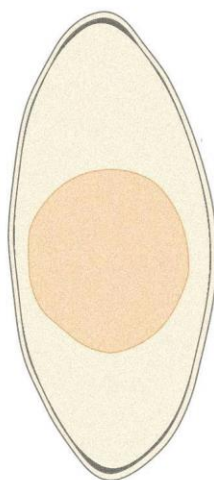


Figura 1. Esquema de morfología de ooquiste inmaduro de *Cystoisospora belli*.

Transmisión y formas de diseminación

El único hospedador de *Cystoisospora belli* es el hombre, produce cystoisosporosis. Su hábitat es el intestino delgado y la forma evolutiva infectante es el ooquiste, el cual sale a través de las heces de la persona infectada, madurando en el ambiente, para luego contaminar alimentos, que, al ser consumidos, infectarán a nuevas personas (Neira et al., 2010).

Ciclo biológico

El ciclo de vida de *C. belli* es monoxeno (Figura 2). Tiene su hábitat en células epiteliales del intestino delgado. Es un parásito intracelular obligado. El elemento infectante es el ooquiste maduro que se encuentra en el agua y alimentos contaminados. El hombre ingiere estos ooquistes y en el intestino delgado se liberan los esporozoítos que van a penetrar las células epiteliales

donde se va a llevar a cabo la reproducción asexual o merogonia, originando los merozoítos, los que van a invadir nuevas células. Algunos de estos merozoítos se diferencian en micro y macrogametos, se fusionan (gametogonia – reproducción sexual), con la formación de un cigoto y posteriormente, se transforma en un ooquiste inmaduro en cuyo interior se encuentra el esporoblasto. Este ooquiste es liberado al ambiente con las heces. En el medio externo se van a desarrollar por esporogonia 2 esporoquistes, cada uno con 4 esporozoítos móviles (ooquiste maduro, forma infectiva). La esporulación con condiciones adecuadas de humedad, temperatura y oxígeno se lleva a cabo en 24 horas. Los sujetos infectados pueden eliminar ooquistes durante meses (DPDX, 2017).

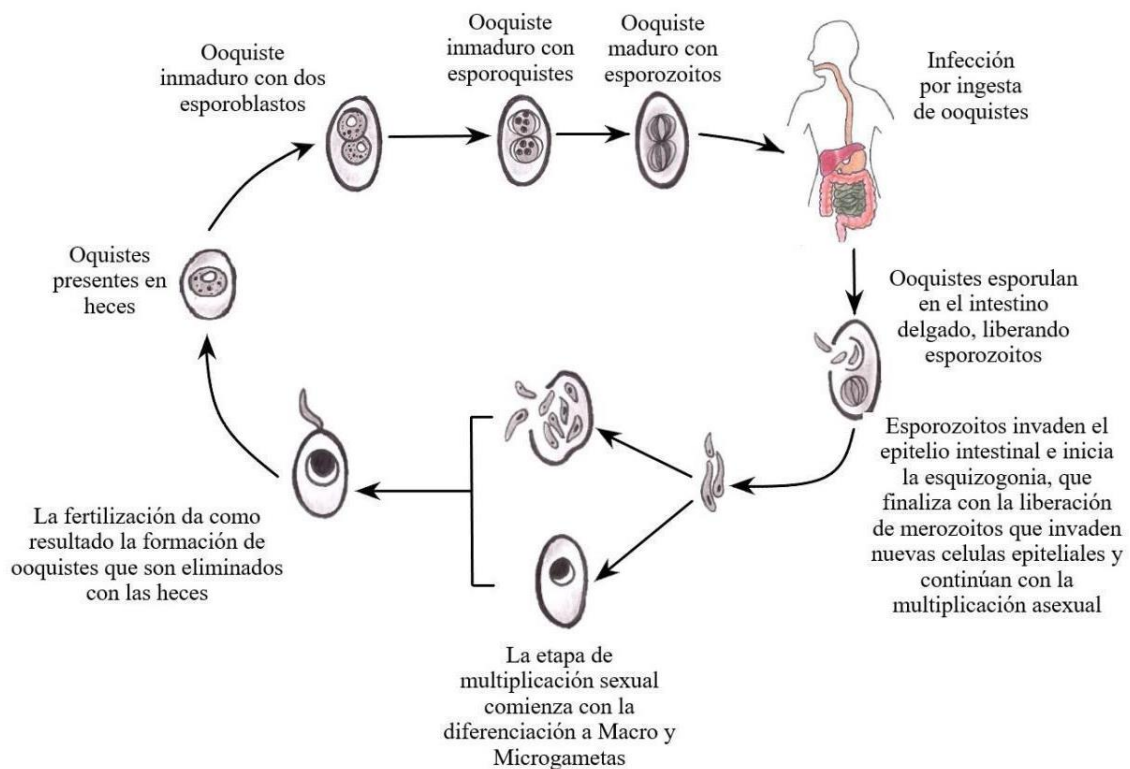


Figura 2. Ciclo biológico de *C. belli*

Patogenia

En pacientes inmunocompetentes, la mucosa intestinal puede tener apariencia normal. En inmunocomprometidos, *C. belli* durante su paso por el intestino delgado provoca atrofia de las vellosidades intestinales (causa síndrome de malabsorción) con hiperplasia de las criptas, lo que determina una mucosa aplanada y vellosidades cortas y aplanadas. Poco se ha hallado en la lámina propia. Los eosinófilos están aumentados en la lámina propia de manera similar a la enteritis eosinofílica. Las células plasmáticas, linfocitos y leucocitos polimorfonucleares están aumentados en gran número. Puede haber necrosis de la mucosa intestinal.

El grado de lesión que produce depende de la cantidad de parásitos que provocan destrucción del epitelio intestinal e hipertrofia de las criptas. La lesión se debe más bien a la inflamación como una reacción del huésped, y no tanto a que el parásito secreta sustancias que dañan al hospedador (Kozubsky & Costas, 2017).

Signología clínica

La infección con *C. belli* puede ser sintomática u oligosintomática. Puede llegar a presentarse con un cuadro de diarrea sin sangre de tipo lientérico, de aparición brusca, acompañado en los primeros días de dolor abdominal y meteorismo, náuseas, fiebre y malestar general. Las heces son pastosas o líquidas, abundantes y frecuentes (4 a 10 o más evacuaciones diarias). Puede agregarse hiporexia y una pérdida importante de peso (5 kg o más). En individuos inmunocompetentes la enfermedad se resuelve espontáneamente en varias semanas.

La evolución es de semanas a meses y deja una astenia marcada.

En pacientes inmunocomprometidos, infantes y niños, la diarrea puede ser severa. A diferencia de la infección con otros protozoos, la infección con *C. belli* se presenta con eosinofilia.

En algunos pacientes la enfermedad ha durado más de 20 años con carácter intermitente (Cranendonk et al., 2003; Montalvo et al., 2013).

Infección extra-intestinal

En pacientes con SIDA y enterocolitis por citomegalovirus, se ha reportado la aparente ubicación extraintestinal de *C. belli*: nódulos linfáticos mesentéricos, periaórticos, traqueobronquiales y mediastínicos; diseminación que se ha asociado con reacción granulomatosa. Se ha detectado en árbol biliar, hígado y bazo. Se han descrito quistes unizoicos de *C. belli* en ganglios linfáticos mesentéricos y gametocitos en el epitelio de la vesícula biliar de un con SIDA. Se ha relacionado con enfermedad biliar, produciendo dos síndromes: colangitis esclerosante de tipo progresivo que ocasiona lesión y dilatación de los conductos biliares intra y extra-hepáticos y síndrome de colecistitis acalculosa causado por la infección de la pared de la vesícula biliar, lo que ha sucedido en pacientes con SIDA (Lindsay et al., 1997).

Distribución geográfica

C. belli es de distribución mundial, es endémica de regiones tropicales y subtropicales de Haití, México, Brasil, El Salvador, Perú, África tropical y sureste asiático. En países desarrollados se han asociado episodios esporádicos diarreicos en guarderías, centros de día e instituciones

psiquiátricas, inmigrantes, en viajeros que regresan de zona endémica y en pacientes infectados con HIV (Kozubsky & Costas, 2017).

Diagnóstico

Si bien estos parásitos pueden ser detectados en el laboratorio mediante el convencional examen microscópico directo de heces, pero es de baja sensibilidad, por sus características estructurales ácido-alcoholes resistentes de sus ooquistes son las coloraciones ácido-resistentes (Kinyoun y Ziehl-Neelsen modificado), las recomendadas para su diagnóstico debido a sus ventajas de sensibilidad, practicidad y menor costo. Otras coloraciones que se han usado son: azul de lactofenol, técnica auramina-rodamina, coloración Giemsa y la técnica de azul de metileno-safranina caliente. No obstante, existen otras opciones microscópicas, enzimo-inmunoensayos y pruebas moleculares para su detección (Imagen 1).

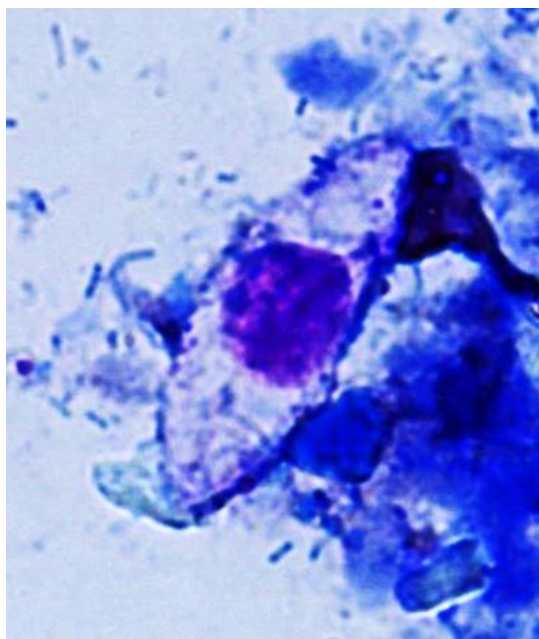


Imagen 1. *Cystoisospora belli*: ooquiste inmaduro, 100X. Coloración, Kinyoun.

La eliminación de los ooquistes de *C. belli* puede ser intermitente, por lo tanto, se pedirá al paciente un estudio coproparasitológico seriado. También puede realizarse búsqueda de elementos parasitarios en contenido duodenal a partir del quinto día de la enfermedad junto a cristales de Charcot Leyden, si es que el examen coproparasitario dio negativo (Travieso Valles, 2014; Kozubsky & Costas, 2017) (Imagen 2).

Un método de diagnóstico sofisticado usado en investigación es la PCR en tiempo real en muestras fecales. En pacientes con SIDA se sugiere estudio histológico (Ud et al., 2012).



Imagen 2. Cristales de Charcot-Leyden, producto de la degradación de los eosinófilos. Fuente: CDC.

Tratamiento

El tratamiento de elección para la cistosisporiosis es Trimetoprima/sulfametoxazol 160 mg TMP y 800 mg SMX por vía oral 2 veces al día durante 10 días.

Los niños deben recibir 5 mg/kg de TMP (y 25 mg/kg de SMX) por vía oral 2 veces al día durante el mismo número de días (Kozubsky & Costas, 2017).

En pacientes infectados con HIV, pueden requerir un tratamiento más prolongado entre 6 a 8 semanas.

Otras posibles alternativas serían: Pirimetamina asociada a ácido fólico, ciprofloxacina o nítazoxanida (Ud et al., 2012).

Profilaxis

Las medidas de profilaxis de esta protozoosis están dirigidas a la comunidad como el control de aguas, correcta eliminación de excretas. Medidas individuales: Lavado de manos antes de las comidas y después de ir al baño.

Los viajeros a zona endémica deben evitar la ingesta de agua, hielo y alimentos crudos contaminados.

Lavar bien frutas y verduras.

Pacientes con infección por VIH y recuento de linfocitos CD4 menor a 200 células/microlitro podrán requerir tratamiento profiláctico asociado a su tratamiento antirretroviral para mejora del sistema inmune (Kozubsky & Costas, 2017).

Referencias

- Becerril Flores, M. (2004). Isosporosis (Págs. 97-99). En: *Parasitología Médica, de las moléculas a la enfermedad*. Mc Graw Hill Interamericana Editores S.A. de C.V.
- Cranendonk, R.J. Kodde, C.J. Chipeta, D. Zijlstra, E.E. Sluiter, J.F. (2003) *Cryptosporidium parvum* and *Isospora belli* infections among patients with and without diarrhoea. *East African Medical Journal* 80 (8): 398-401.
- DPDX – Laboratory Identification of parasites of public health concern. (2017). CDC. Recuperado de: <https://www.cdc.gov/dpdx/cystoisosporiasis/index.html>.
- EcuRed, Recuperado de: https://www.ecured.cu/index.php?title=Isospora_belli&oldid=1988219 (2013).
- Frenkel, J.K. (1977). *Besnoitia wallacei* of cats and rodents: with a reclassification of other cyst-forming isosporoid coccidia. *Journal of Parasitology* 63: 611–628.
- Frenkel, J. K., Silva, M. B. D. O., D.O. Saldanha, J. C., Silva-Vergara, M. L. D., Correia, D., Barata, C. H., ... & Prata, A. (2003). Presença extra-intestinal de cistos unizóicos de *Isospora belli* em paciente com SIDA: relato de caso. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 36(3), 409-412.
- Kozubsky, L. Magistrell, P. Zulia, M.V. (2017) Cystoisosporiosis. En *Parasitología humana para bioquímicos*. Editorial de la Universidad Nacional de La Plata. p 90.
- Lindsay, D.S., Dubey, J.P. Blagburn, B.L. (1997) Biology of *Isospora* spp. from Humans, Nonhuman Primates, and Domestic Animals. *Clinical Microbiology Reviews* 10 (1): 19–34.
- Montalvo, R., Ticona E., Ñavincopa, M., García, Y., Chávez, G., Chávez, V., Arévalo, J., Soria, J., Huiza, A. (2013) Diarrea recurrente por *Cystoisospora belli* en pacientes con infección por VIH en TARGA. *Revista peruana de medicina experimental y salud pública* 30(2):326-30.
- Neira, P.O. Barthel, E.M. Wilson, G.L. Muñoz N.S. (2010) Infección por *Isospora belli* en pacientes con infección por VIH. Presentación de dos casos y revisión de la literatura *Revista Chilena de Infectología* 27 (3): 219-227.
- Resende, D.V. Lages-Silva, E., Assisa, D.C. Prata, A. Oliveira-Silva, M.B. (2009). Experimental infection of murine and human macrophages with *Cystoisospora belli*. *Acta Tropica* 111: 177–180.
- Travieso Valles, L.E. (2014) *Isospora belli* un coccidio importante de diagnosticar (*Isospora belli* diagnose important coccidia) *Revista Venezolana de Salud Pública* 2 (1): 45-46.
- Ud Din, N., Torka, P., Hutchison, R. E., Riddell, S. W., Wright, J., & Gajra, A. (2012). Severe *Isospora* (*Cystoisospora*) *belli* diarrhea preceding the diagnosis of human T-cell-leukemia-virus-1-associated T-cell lymphoma. *Case reports in infectious diseases*, 2012.