

# Infección diseminada por *Strongyloides stercoralis* en pacientes con enfermedades reumáticas

María Marcela Schmid<sup>1</sup>, Susana Roverano<sup>2</sup>, Mónica Sacnun<sup>3</sup>, Anabel Ledda<sup>4</sup>, Geoffrey Earsman<sup>5</sup>, Graciela Grosso<sup>6</sup>, Juan Barreira<sup>7</sup>, Edson Veloso<sup>8</sup>, Graciela Rodríguez<sup>9</sup>, Sergio Paira<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Sección de Reumatología, Hospital J.M. Cullen, Santa Fe (Argentina).

<sup>2</sup>Sección de Reumatología, Hospital J.M. Cullen, Santa Fe (Argentina).

<sup>3</sup>Rosario, Santa Fe (Argentina).

<sup>4</sup>Sección de Inmunología, Hospital Central, Mendoza (Argentina).

<sup>5</sup>Hospital Británico, Buenos Aires (Argentina).

<sup>6</sup>Jefe Sección de Reumatología, Hospital San Roque, Córdoba (Argentina).

<sup>7</sup>Jefe Sección de Reumatología Hospital Británico, Buenos Aires (Argentina).

<sup>8</sup>Sección Reumatología, Sanatorio Adventista del Plata, Entre Ríos (Argentina).

<sup>9</sup>Jefe de la Sección de Reumatología, Hospital Ignacio Pirovano, Buenos Aires (Argentina).

<sup>10</sup>Jefe de la Sección de Reumatología, Hospital J.M. Cullen, Santa Fe (Argentina).

## Resumen

La infección por *Strongyloides stercoralis* puede desarrollarse de manera asintomática, sobre todo en aquellos individuos portadores de una enfermedad reumática o que estén bajo tratamiento inmunosupresor. Describimos 24 pacientes con enfermedades reumáticas (lupus eritematoso sistémico, artritis reumáticas, dermatomiositis, polimiositis) que se presentaron con síntomas que imitaron un brote de la enfermedad de base (fiebre, artritis, artralgias, serositis, compromiso renal, dolor abdominal, etc.), presentando solo 6 de ellos eosinofilia periférica. También presentamos otro paciente que concurrió a la consulta con síntomas que imitaron una enfermedad del tejido conectivo (derrame pleural y peritoneal, etc.), anemia, plaquetopenia y p-ANCA (+). El parásito se halló en los exámenes de materia fecal en la mayoría de ellos y en otros en biopsia duodenal. De los 25 pacientes, 4 fallecieron.

**Palabras clave:** *Strongyloides stercoralis*, enfermedades reumáticas, parasitosis intestinales.

## Introducción

Las geohelminCIAS son endémicas en los países en desarrollo y constituyen un indicador de las condiciones sanitarias y ecológicas del entorno de sus hospederos. Se presume que entre el 10 y 20% de la población en América Latina está infectada, presentándose en Argentina con una frecuencia muy variable (0,6-75%) y distribuyéndose de una manera sumamente heterogénea<sup>1</sup>.

El *Strongyloides stercoralis* es un nematodo intestinal, endémico en áreas rurales, tropicales y subtropicales, y se asocia con un amplio espectro de manifestaciones y sín-

## Summary

*Strongyloides stercoralis* infection may develop in individuals with asymptomatic infection, being carriers of a rheumatic disease or receiving immunosuppressive treatment.

We describe twenty-four patients with rheumatic diseases (systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, polymyositis, dermatomyositis, etc.) presenting symptoms that mimicked a flare of the rheumatic disease (fever, arthritis, arthralgia, serous and renal involvement, abdominal pain). Only six of them showed increased peripheral eosinophils.

There was another patient who came with symptoms that mimicked a connective tissue disease, such as pleural and peritoneal effusion, and laboratory test that showed the presence of anemia, thrombocytopenia and positive p-ANCA. *Strongyloides stercoralis* was found in the majority of them and in the other by duodenal intubation and biopsy. Four out of 25 patients died.

**Key words:** *Strongyloides stercoralis*, rheumatic diseases, intestinal parasitosis.

dromes clínicos (tales como artritis reactiva, vasculitis, poliarteritis nodosa, brote de lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, etc.)<sup>2,3</sup>.

Hay pacientes portadores de HIV, tumores malignos, malnutrición severa, alcoholismo, bajo nivel socioeconómico, tratamientos con glucocorticoides, etc., que los condicionan a ser un portador asintomático de *Strongyloides stercoralis*, y producir una hiperinfección (compromiso de intestinos y pulmones) o una infección diseminada (presencia de parásitos en sitios extraintestinales y extrapulmonares)<sup>4-5,6</sup>. Esta strongiloidiasis severa no tiene un cuadro clínico patognomónico, siendo necesa-

## Correspondencia

E-mail: susanarove@yahoo.com.ar

rio un alto índice de sospecha y un estrecho seguimiento, ya que pone en riesgo la vida de estos pacientes. Los síntomas asociados con estrongiloidiasis severa pueden imitar una enfermedad reumática o un brote de ella, resultando en un aumento inapropiado de la dosis de esteroides y en un retraso en el inicio de la terapéutica apropiada<sup>3,7</sup>.

La ausencia de un cuadro clínico patognomónico exige un alto índice de sospecha y un estrecho seguimiento, ya que pone en riesgo la vida de estos pacientes.

## Objetivo

Presentar 25 pacientes con infección diseminada por *Strongyloides stercoralis*, 24 de ellos con enfermedades reumáticas y otro paciente en quien el parásito imitó la presencia de enfermedad del tejido conectivo.

## Casos

Comunicamos 24 pacientes con enfermedades reumáticas de diferentes centros de Reumatología de Argentina, 8 de ellos con lupus eritematoso sistémico (LES), 4 con artritis reumatoidea (AR), 2 con polimiositis (PM), 3 con dermatomiositis (DM) y 1 de cada uno con enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, púrpura trombocitopénica idiopática, poliangeítis microscópica, gota, síndrome de Sjögren asociado con AR, oligoartritis y síndrome antifosfolípido asociado con LES (Tabla 1).

Eran 16 mujeres y 8 hombres. La edad media fue de 36 años (rango: 13-63) al momento de la consulta, con un tiempo medio de evolución de la enfermedad reumática de 60 meses (rango: 3-180 meses).

Los pacientes procedían de Corrientes, Santa Fe, Tucumán, Formosa, Entre Ríos (áreas tropicales de Argentina), Bolivia y Paraguay. Sólo 6 de ellos mostraron aumento de los eosinófilos periférica. Dieciséis pacientes recibieron tratamiento antiparasitario con buena respuesta (excepto uno que falleció); cuatro pacientes no recibieron tratamiento antiparasitario y fallecieron. Todos los pacientes (menos dos) estaban bajo tratamiento esteroideo o inmunosupresores, ya que se habían interpretado los signos y síntomas como un brote de la enfermedad de base.

El otro paciente concurrió espontáneamente a control con síntomas que imitaban una enfermedad del tejido conectivo, como derrame pleural y peritoneal y pérdida de peso.

Años previos había sido tratada por una tuberculosis pulmonar. Los datos de laboratorio demostraron la presencia de anemia, plaquetopenia, p-ANCA (+) y eosinofilia.

El *Strongyloides stercoralis* se halló por biopsia duodenal y no por coproparasitológico seriado, recibiendo tratamiento antiparasitario con buena respuesta (Tabla 2).

## Discusión

Todos los pacientes con enfermedad reumática (24 pacientes) presentaron una estrongiloidiasis diseminada, concurriendo a la consulta con síntomas que imitaban un brote de su enfermedad de base (10 con fiebre, 9 con síntomas articulares y 5 con serositis y lesiones cutáneas).

Los artículos que relacionan enfermedades reumáticas con los parásitos sólo citan algunos informes de casos, y los parásitos son escasamente mencionados en los diagnósticos diferenciales como forma de presentación de las enfermedades reumáticas.

El *Strongyloides* tiene un amplio espectro de manifestaciones, que abarcó desde la enfermedad asintomática hasta la hiperinfección y enfermedad diseminada, comprometiendo la vida del paciente<sup>3,8-11</sup>.

Hay condiciones que pueden confundir al médico en el diagnóstico de la estrongiloidiasis, tales como otras infecciones por nematodos. Pero también la hiperinfección puede producir cuadros que imitan una neumonía, poliarteritis nodosa, neoplasia mediastinal, foliculitis eosinofílica, recaída de linfoma, brote de lupus eritematoso sistémico, úlcera péptica, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn debido al ciclo de vida del parásito<sup>3</sup>. También puede simular una artritis reactiva o síndrome de Reiter, presentándose como una oligoartritis asimétrica y comprometiendo grandes articulaciones de miembros inferiores, articulaciones sacroilíacas o grandes articulaciones de miembros superiores. Ocasionalmente, el *Strongyloides* ha sido observado directamente en las articulaciones de algunos pacientes afectados. Las infecciones intestinales han sido asociadas con lesiones glomerulares, incluyendo síndrome nefrótico<sup>10</sup>.

Clínicamente, la infección permanece silente en la mayoría de los pacientes o bien puede producir prurito, pápula, eritema, urticaria o una dermatitis altamente pruriginosa (conocida como *Larva currens*, que se desarrolla en el tejido celular subcutáneo). Luego de pocos días o semanas, los pacientes presentan síntomas respiratorios o digestivos como tos, sibilancias, dolor abdominal, náuseas, vómitos. La estrongiloidiasis severa no tiene un cuadro clínico patognomónico, los síntomas pueden presentarse a través de los años y, por lo tanto, es difícil de diagnosticar (particularmente en los pacientes tratados

Edad/Sexo	Enfermedad reumática	Duración de la enfermedad	Eosinofilia	Diagnóstico de <i>Strongyloides</i>	Esteroides e inmunosupresores	Tratamiento del parásito	Evolución
21 años F	LES	6 meses	E: 0%	Hisopado anal Biopsia gástrica	30 mg/día VO meprednisona; 16 mg/día dexametasona	sí	vive
27 años F	LES	4 años	E: 0%	Coproparasitológico seriado	20 mg/día VO meprednisona; 1 g/día por 3 días metilprednisolona IV	sí	vive
59 años M	PM	No dato	E: 1%	Aspirado duodenal; cultivo y coproparasitológico seriado	40 mg/día VO meprednisona 100 mg/día AZA	sí	vive
32 años M	PM	2 años	E: 12%	Lavado gástrico	60 mg/día meprednisona; MTX 50 mg 2 veces/mes IV; 100 mg/día AZA	no	falleció
32 años F	LES	5 meses	E: 1%	Coproparasitológico seriado	80 mg/día VO meprednisona; CYC 1 g/mes EV	sí	vive
35 años	LES	10 años	E: 5%	Sondaje duodenal	1 g/mes CYC 60 mg/día prednisona VO	no dato	no dato
20 años	LES	6 meses	E: 0%	Sondaje duodenal	1 mg/kg/día prednis VO	no dato	no dato
39 años F	Enfermedad indiferenciada tej. conectivo	10 años	E: 0%	Lavado broncoalveolar	1 g/día metilprednisolona	sí	falleció
62 años F	DM	5 meses	E: 4%	Coproparasitológico seriado y cultivo de esputo	60 mg/día prednisona	sí	vive
29 años M	Oligoartritis MMII	3 meses	E: no dato	Coproparasitológico seriado	Nunca recibió esteroides	pérdida seguimiento	pérdida seguimiento
63 años F	Poliangeítis microscópica		E: 8%	Coproparasitológico seriado	Pulsos esteroides CYC	sí	vive
28 años F	PTI	10 años	E: 16%	Coproparasitológico seriado	20 mg/día prednisona 800 mg/día danazol		
17 años F	LES	4 meses	E: no dato	Coproparasitológico seriado y cultivo de esputo	40 mg/día prednisona	sí	vive
43 años F	LES / APS	15 años	E: 20%	Coproparasitológico seriado	10 mg/día prednisona	sí	vive
50 años F	Síndrome de Sjögren	2 años	E: 5%	Coproparasitológico seriado Biopsia duodenal	No esteroides	sí	vive
42 años M	AR	14 años	E: 0%	Coproparasitológico seriado	2,5 mg/día prednisona; metotrexate 10 mg/sem; leflunomida 20 mg/día	no	pérdida seguimiento
19 años F	LES	7 años	E: 4%	Coproparasitológico seriado	Metilprednisolona 3 g EV; CYC 1 g/mes EV	pérdida seguimiento	pérdida seguimiento
51 años F	AR	3 años	E: 8%	Coproparasitológico seriado	10 mg/día prednisona; metotrexate 10 mg/sem; leflunomida 20 mg/día	sí	vive
61 años F	AR	2 años	E: 4%	Coproparasitológico seriado	10 mg/día prednisona 10 mg/sem metotrexate	sí	vive
46 años M	Gota	15 años	E: 1%	Coproparasitológico seriado	10 mg/día prednisona	no	falleció
45 años M	AR	2 años	E: 3%	Coproparasitológico seriado	10 mg/día prednisona 10 mg/sem metotrexate	sí	vive
13 años M	LES	2 años	E: 4%	Coproparasitológico seriado	10 mg/día prednisona HCQ 200 mg/día	sí	vive
36 años M	DM		E: 18%	Coproparasitológico seriado	30 mg/día prednisona, CYC, azatioprina	sí	vive
44 años F	DM	4 meses	E: no dato	Cultivo de esputo	1 g/día metilprednisolona	no	falleció

**Tabla 1.** Pacientes con enfermedades reumáticas y estrongiloidiasis diseminada.

con corticoides). Los síntomas debidos a la estrongiloidiasis severa pueden imitar una recaída de la enfermedad que estaba siendo tratada con esteroides (por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, etc.), resultando en un aumento inapropiado de la dosis de corticoides y un retraso en el inicio del tratamiento adecuado<sup>7,12</sup>.

Nuestros pacientes presentaron síntomas articulares, gastrointestinales, fiebre derrame pleural, peritoneal y lesiones cutáneas. Presentaron una infección diseminada y estaban inmunosuprimidos por la enfermedad de base, su tratamiento, el bajo nivel económico y las malas condiciones laborales.

El test de laboratorio más importante observado en los pacientes con estrongiloidiasis es la eosinofilia, presentado por solo 6/24 pacientes de nuestra serie.

La eosinofilia tiene una sensibilidad del 93,1% en poblaciones de alto riesgo. Pero usado como único test, demostró que no es suficientemente sensible para la búsqueda sistemática de estrongiloidiasis, especialmente en pacientes con infección crónica (quienes pueden tener recuento normal o bajo de eosinófilos), en pacientes que provienen de países en desarrollo y en algunos casos de síndrome de hiperinfección o infección diseminada. Esta ausencia resulta en la dificultad para sospechar tal infección. Sin embargo, la presencia de hipereosinofilia dentro del contexto de un síndrome de hiperinfección es considerado un factor de buen pronóstico<sup>3,13-15</sup>.

Múltiples comunicaciones de casos demuestran un aumento de la frecuencia de hiperinfección o infección diseminada fatales en pacientes cortisonados con estrongiloidiasis leve o asintomática. Los corticoides aumentan la apoptosis de las células Th2, reduciendo el recuento de eosinófilos e inhibiendo la respuesta de los mastocitos, conduciendo a un síndrome de hiperinfección o a una infección diseminada y aumento de la producción de larvas filariformes autoinfectivas<sup>6,7</sup>.

Otros autores sugieren que los glucocorticoides aceleran la transformación de la larva rabaditiforme a la forma filariformes invasiva o rejuveneciendo las hembras latentes adultas<sup>6,7,16</sup>.

La paciente que concurrió a la consulta con pérdida de peso, derrame pleural y peritoneal, anemia, trombocitopenia y anticuerpo p-ANCA (+) condujo a la sospecha de vasculitis o lupus eritematoso sistémico, pero el hemograma demostró la presencia de eosinofilia conduciendo a la búsqueda de una parasitosis. Los anticuerpos ANCA han sido descriptos en una variedad de desórdenes, desde endocarditis infecciosa, HIV, amebiasis, tuberculosis, paludismo, aspergilosis, lepra, leptospirosis, infección por *Mycobacterium avium*, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.<sup>17,18</sup>.

En nuestros pacientes, el diagnóstico se confirmó por coproparasitológico seriado en 17, por examen directo de materia fecal en 4 y por lavado gástrico, intubación duodenal o biopsia de tejido en 10 pacientes. Los estudios de materia fecal para screening son insuficientes, sobre todo en regiones no-endémicas<sup>3</sup>. Por ello, quizás deberían usarse tests serológicos en aquellos pacientes asintomático con eosinofilia.

Quince de nuestros pacientes respondieron al tratamiento con ivermectina, siendo tratados antes de que la larva fuera detectada. El tratamiento debiera continuarse hasta que se resuelva el síndrome clínico o hasta que la larva no sea detectada.

Quizás sea necesario prolongar o repetir el tratamiento en pacientes inmunocomprometidos con infección diseminada<sup>10,18,19</sup>.

Es motivo de controversia si el parásito debiera buscarse sistemáticamente en los pacientes inmunosuprimidos, ya que el parásito puede estar presente en el hospedero por décadas de manera asintomática. El desafío real es realizar el screening antes y durante los tratamientos con inmunosupresores<sup>6</sup>.

El reconocimiento temprano y el tratamiento específico evitan una evolución fatal de estas infecciones, pero el diagnóstico es dificultoso porque las manifestaciones clínicas son inespecíficas y la eosinofilia no siempre está presente.

Edad/Sexo	Diagnóstico presuntivo	Manifestaciones clínicas	Laboratorio	Mtdo Dg de <i>Strongyloides</i>	Tratamiento
27 años F	PAN Primaria, Churgs Strauss LES+SAF TBC Sistémica	Anemia, ictericia, pérdida de peso, derrame pleural, ascitis	Hto: 10,6% GB: 12.500 Plaq: 29.000 Retic: 3,1% GOT: 268 GPT: 229 FAL: 617 LDH: 799 Colinesterasa: 2203 ANCA-P: 1/320; FAN y DNA (-) Ac antimitocondriales:+ Eosinofilia: 25%.	Biopsia duodeno y antro pilórico	Antiparasitario

**Tabla 2.** Paciente con *Strongyloides stercoralis* imitando una enfermedad del tejido conectivo.

## Agradecimientos

A los Dres. Barreira Juan: Jefe de la Sección de Reumatología, Hospital Británico, Buenos Aires (Argentina); Earsman, Geoffrey: Sección Reumatología, Hospital Británico, Buenos Aires (Argentina); Grosso, Graciela: Jefe de la Sección de Reumatología Hospital San Roque, Córdoba (Argentina); Veloso, Edson: Sanatorio Adventista del Plata, Entre Ríos (Argentina); Rodríguez, Graciela R: Jefe de la Sección de Reumatología, Hospital Ignacio Pirovano, Buenos Aires (Argentina); Romano, Olga: Hospital de Clínicas, UNT, Tucumán (Argentina); Rovai, Gloria: Sección de Medicina Interna, Hospital Angela I. De Llano, Corrientes (Argentina) por colaborar con los casos clínicos.

## Conflictos de intereses

Se declara que ninguno de los autores presenta ningún tipo de conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Vadlamudi R, Chi D; Krishnaswamy G. Intestinal Strongyloidiasis and hyperinfection syndrome. *Clinical and Molecular Allergy* 2006; 4:1-13.
2. Nucci M, Portugal R, Pulcheri W. Strongyloidiasis in patients with hematologic malignancies. *Clinic Infect Dis.* 1995; 21:675-677.
3. Genta R. Dysregulation of Strongyloidiasis: a New Hypothesis. *Clinical Microbiology Reviews* 1992; 5:345-355.
4. Keiser P, Nutman T. Strongyloides Stercoralis in the Immunocompromised Population. *Clinical Microbiology Reviews* 2004; 17:208-217.
5. Fardet L, Génereau J, Kettaneh A. Severe Strongyloidiasis in Corticosteroid-treated patients. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12:945-947.
6. Doran M; Crowson C; Pond G, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. A population based study. *Arthritis Reum.* 2002; 46:2287-2293.
7. Smailowitz Z, Kaneti J. Spontaneous perirenal Hematoma: a Complication of Polyarteritis Nodosa. *The Journal of Urology* 1979; 121:82-83.
8. Mittermayer S; Leitao B. Prevention of strongyloides hyperinfection syndrome: a rheumatological point of view. *European Journal of Internal Medicine* 2009; 20:744-748.
9. Peng S. Rheumatic manifestations of parasitic diseases. *Seminars Arthritis Rheum.* 2002; 31: 228-247.
10. Cutolo M, Seriolo B, Pizzorno C, et al. Use of glucocorticoids and risk of infections. *Autoimmunity Rev.* 2008; 8:153-155.
11. Richi Alberti P. Patología Reumática Importada. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2010; 11(1):28-36.
12. Romani L. Parasites and autoimmunity: the case of fungi. *Autoimmunity Rev.* 2008; 8:129-133.
13. Botero D. Persistencia de parasitosis intestinales endémicas en América Latina. *Bol Of Sanit Panam.* 1981; 90(1):39-46.
14. Winthrop KL. Serious infections with antirheumatic therapy: are biologicals worse? *Ann Rheum Dis.* 2006; 65 (Suppl III):54-57.
15. Caramaschi P, Marocco S, Gobbo M, et al. Systemic lupus erythematosus and strongyloidiasis: a multifaceted connection. *Lupus* 2010; 19:872-874.
16. Eiras P. Anticuerpos Anticitoplasmáticos de Neutrófilos: otras especificidades antigénicas. *Sem Fund Esp Reumatol* 2008; 9:156-165.
17. Hernández-Chavarría F. Strongyloides stercoralis: un parásito subestimado. *Parasitol* 2001; 25:40-49.
18. Rivero FD, Kremer LE; Allende L, et al. Strongyloides stercoralis y VIH: un caso de infección diseminada en zona no endémica. *Rev Arg Microbiol.* jul-sept 2006; 38 n.3.
19. Mittermayer S, Leitao B. Prevention of strongyloides hyperinfection syndrome: a rheumatological point of view. *European Journal of Internal Medicine* 2009; 20:744-748.
20. Segarra-Newham M. Manifestations, diagnosis and treatment of strongyloides stercoralis infection. *Ann Pharmacother.* 2007; 41:192-199.