

Strongyloides stercoralis: manifestaciones sistémicas de la parasitosis

F. Beduino, J. Vada, E. Miliotto, M. Wulfsohn, F. Fiorili, M. Sacnùm, S. Navarro, R. Casabone, G. Gálvez, A. Cò

Servicio Clínica Médica - Servicio Reumatología - Servicio Anatomía Patológica-Parasitología Laboratorio Central. Hospital Provincial Rosario. Alem 1450. Rosario, Santa Fe.

Resumen

Se describen tres casos de pacientes portadores crónicos de *Strongyloides stercoralis* gastrointestinal oculto, con manifestaciones clínicas y de laboratorio que mimetizan patologías autoinmunes, en quienes el tratamiento inmunosupresor ocasionó empeoramiento de la sintomatología hasta el óbito en uno de los mismos.

Palabras clave: *Strongyloides*, anticuerpos, hiperinfección.

Introducción

El *Strongyloides stercoralis* (SS) es un nematodo de distribución mundial localizado en áreas tropicales y subtropicales^{1,2}.

En el continente americano se extiende desde el sur de Estados Unidos hasta Argentina. En nuestro país se han registrado casos en Salta, Chaco, Misiones, Corrientes y Córdoba.

El SS tiene un único ciclo de vida caracterizado por autoinfección y puede persistir asintomático en el huésped por décadas.

Produce principalmente manifestaciones gastrointestinales en inmunocompetentes pero puede involucrar prácticamente todos los tejidos y ocasionar la muerte por strongiloidiasis diseminada y sobreinfección por gérmenes gram (-) en inmunocomprometidos^{3,4}.

Se ha descrito glomerulopatía asociada a infecciones parasitarias múltiples, pero es escasa la bibliografía referente a daño renal y a otras manifestaciones inmunológicas asociadas a *Strongyloides stercoralis*⁵.

Muchas de las infecciones parasitarias son crónicas y subclínicas provocando la formación de anticuerpos frente a distintos antígenos parasitarios expuestos en las diferen-

Summary

Three clinic cases of patients with chronic hidden gastrointestinal *Strongyloides stercoralis* infection are described, with clinical manifestations and analysis results pretending auto-immune diseases. In these patients, the immunosuppressive therapy made those manifestations got worse and even caused death in one of them.

Key words: *Strongyloides*, antibodies, hyperinfection.

tes etapas del ciclo del agente infeccioso.

Se describen tres casos de infección por *Strongyloides stercoralis* y las manifestaciones clínicas asociadas.

Caso 1

Paciente varón de 49 años de edad, nativo de Corrientes, que consulta por hipertensión arterial y hematuria macroscópica de 15 días de evolución. Al examen físico se hallaba hipertenso, disneico, afebril y en anasarca. En el laboratorio de ingreso se encontró: hematocrito de 39%, hemoglobina de 13,5 g/dl, glóbulos blancos de 7.300/mm³, neutrófilos 60%, linfocitos 26%, plaquetas 151.000/mm³, eritrosedimentación de 120 mm/h, uremia 118 mg/dl, creatinemia 2,29 mg/dl, sodio sérico 136 mEq/l, potasio sérico 4,5 mEq/l, transaminasa glutámico oxalacética 77 UI/l (vn: 40 UI/l), transaminasa glutámico pirúvica 26 UI/l (vn: 40 UI/l), fosfatasa alcalina 254 MUI/l (vn: 240), proteínas totales 4,7 g/dl, albúmina 1,96 g/dl.

Test de Hamburger: leucocitos 360.000, hematíes 553.000, cilindros 1.503 (vn: 0-1.000, 0-1.000, 0-3 vol/ respectivamente), proteinuria orina de 24 horas: 6,5 g.

Anticuerpo contra virus de inmunodeficiencia huma-

Correspondencia

Dra. Adriana Cò

E-mail: adrianaandreaco@live.com.ar

na (HIV) negativo, Antígeno de superficie de hepatitis B (HbsAg) negativo, Antígeno contra core hepatitis B (HbcAg) negativo, test de ELISA y Polimerasa Chain reaction (PCR) para hepatitis C negativo.

Factor antinuclear (FAN) negativo C3 24 mg/dl (vn: 80-120 mg/dl), C4 7 mg/dl (vn: 15-45 mg/dl), Anticuerpo antimembrana basal glomerular (MBG) negativo, Anticuerpo anticitoplasma neutrófilo (ANCA) negativo, crioglobulinas negativo.

Radiografía de tórax con leve sobrecarga hídrica, ecocardiograma transesofágico sin alteraciones.

Punción biopsia renal: glomerulopatía proliferativa difusa mesangiocapilar con semilunas epiteliales en 20% de glomérulos. Inmunofluorescencia: depósitos granulares en mesangio, membrana basal y paredes capilares de C3 intensidad +++ (Figura 1)

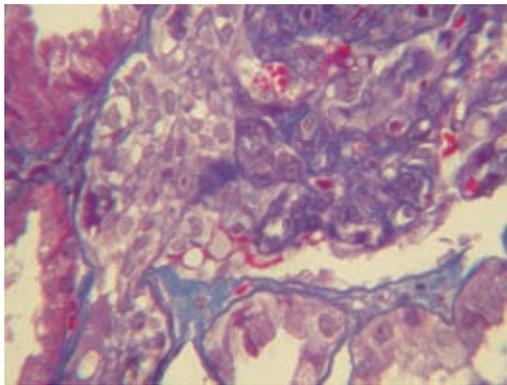


Figura 1. Biopsia.

PCR para *Strongyloides stercoralis* en tejido renal negativo.

Por falla renal progresiva, incremento de uremia de 138 mg/dl a 223 mg/dl y creatininemia de 2,3 mg/dl a 3,03 mg/dl, se comienza pulso de Metilprednisolona 500 mg/día durante tres días y 1000 mg de Ciclofosfamida; luego de esta terapéutica el paciente presenta dolor abdominal y enterorragia. Se toman muestras seriadas de materia fecal donde se identifica *Strongyloides stercoralis*, hemocultivos y urocultivo que fueron positivos para *Acinectobacter baumannii*. Se decide tratar la parasitosis con doble plan antihelmíntico sumado antibioticoterapia dirigido según antibiograma y bajar progresivamente la dosis de corticoides; es dado de alta con uremia de 122 mg/dl, creatininemia de 3,2 mg/dl y prednisona oral de 30 mg/día sin continuar el tratamiento habitual de GMN membrano-proliferativa. Habiendo negativizado el parasitológico a los 5 meses del tratamiento antihelmíntico, presentaba uremia de 68 mg/dl y creatininemia de 1,25 mg/dl.

Caso 2

Mujer de 27 años de edad sin antecedentes patológicos previos, nativa de Chaco, que consulta por disnea de esfuerzo de grado II. Al momento del ingreso se encontraba afebril, normotensa, FC: 100/minuto, FR: 20/minuto; como datos positivos presentaba segundo ruido cardíaco hiperfonético y soplo sistólico intensidad 2/6 en foco pulmonar. Laboratorio de ingreso: Hto 32%, Hb 10 g/dl, GB 14.000/mm³, eosinófilos 6.000/mm³, plaquetas 199.000/mm³, eritrosedimentación 80 mm/hora, uremia 12 mg/dl, glicemia 90 mg/dl, GOT 42 UI/l, GPT 39 UI/l, fosfatasa alcalina 532 MUI/l, Test Hamburger: leucocitos 21.700, hematías 49.000, cilindros 0/vol'. Dosaje de IgE: 7.902 UI/ml, proteinograma por electroforesis: hipergamma globulinemia policlonal con albúmina de 3,20 g/dl.

HbsAg (-), HbcAg (-), HVC (-).

Parasitológico seriado materia fecal (-).

Laboratorio inmunológico: FAN (-), AcADN (-), ENA (-), ACA (-), Ac anti Sclero 70 (-), Anti centrómero (-), C3 213 mg/dl, C4 24 mg/dl.

ANCA (+) antimieloperoxidasa 33,3 U/ml (vn: <3,5 U/ml), antiproteínasa 3: 30 U/ml (vn: <9U/ml), patrón inmunofluorescencia: atípico.

Tomografía de tórax de alta resolución: imágenes intersticiales retículo-nodulillares bibasales.

Ecocardiograma Doppler: insuficiencia tricuspídea moderada. Presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP): 72 mmHg (vn: 20 mmHg).

Biopsia por toracotomía mínima: parénquima pulmonar con fibrosis leve subpleural con engrosamiento septal, componente exudativo mononuclear intraalveolar, focos de inflamación peribronquial con componente mononuclear sin formación de granulomas, engrosamiento de paredes vasculares leve sin constituir un cuadro compatible con vasculitis. (Figura 2)

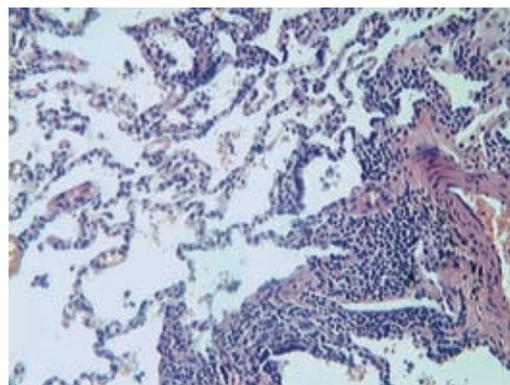


Figura 2. Biopsia.

Por persistencia de eosinofilia y sin poder definir el diagnóstico como un cuadro típico de vasculitis ANCA positivo, se realizó endoscopia digestiva alta encontrándose una mucosa gástrica con intensa infiltración linfoplasmocitaria de la lámina propia con presencia de numerosos eosinófilos, mucosa intestinal con severa atrofia vellositaria, marcada distorsión de la arquitectura y migración intraepitelial de linfocitos y eosinófilos. Se informa histopatología compatible con enfermedad celíaca, gastroenteritis eosinofílica o parasitosis.

AC antiendomisio y antiglidina (+).

Sondaje duodenal: *Strongyloides stercoralis*.

Se inició tratamiento con Ivermectina.

Caso 3

Mujer de 37 años de edad nativa de Entre Ríos, con antecedentes de collagenopatía indeterminada de once años de duración, en tratamiento con Hidroxicloroquina 100 mg/12 horas, que consulta por cuadro clínico de 2 semanas de evolución de debilidad de cintura escapular y pelviana con impotencia funcional, poliartralgia, hiporexia no selectiva y disnea de grado II. Presentaba lesiones cutáneas difusas a predominio de miembros inferiores hipo e hiperpigmentadas con zonas atróficas lineales y rash malar fotosensible.

Laboratorio de ingreso: Hb 10 g/dl, Hto 32%, GB 7.800/mm³, fórmula conservada, plaquetas 229.000/mm³, glicemia 100 mg/dl, uremia 60 mg/dl, creatininemia 1,36 mg/dl, ionograma sérico: NA 134 mEq/l, K 2,3 mEq/l, Cl 104 mEq/l, PT 6,31 g/dl, albúmina 3,37 g/dl, GOT 13 UI/l, GPT 8 UI/l, bilirrubina total 0,43 mg/dl, orina completa sin alteraciones.

A las 48 horas del ingreso, agrega falla renal progresiva hasta oliguria, caída del hematocrito con signos de hemólisis, rales crepitantes bibasales y mialgias generalizadas, encontrándose los siguientes datos de laboratorio: Hto 19%, Hb 5,8 g/dl, Test de Coombs Directo (+), uremia 216 mg/dl, creatininemia 3,36 mg/dl, K 6,6 mEq/l.

Laboratorio inmunológico: FAN (-), Ac anti ADN (-) ENA (-), ACA (-), C3-11 mg/dl, C4-45 mg/dl.

Proteinuria orina 24 hs: 5 g, Hamburger: leucocitos 48.000, hematíes 500.000, cilindros 444 vol/‰.

Rx tórax: imágenes intersticiales reticulonodulillares paracardíacas bilaterales.

Ecografía abdominal: riñones de tamaño normal con aumento de la ecogenicidad de la corteza.

Ecodoppler cardíaco: PSAP 45 mmHg, resto sin alteraciones.

Biopsia de piel: proceso inflamatorio con infiltrados ce-

lulares mononucleares en la interfase, vacuolopatía basal, cuerpos apoptóticos intraepiteliales. (Figura 3)

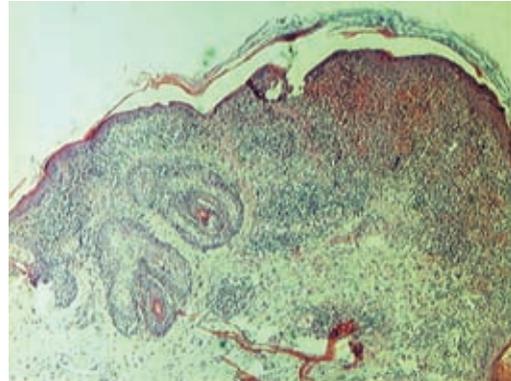


Figura 3. Biopsia.

Por cuadro de falla renal aguda y anemia hemolítica autoinmune se realiza pulso de Metilprednisolona 1 g/3 días; luego del mismo, la paciente empeora la disnea, aumentando los infiltrados en la Rx de tórax, con parámetros de insuficiencia respiratoria aguda, y es conectada a respirador. Del lavado broncoalveolar se obtiene *Strongyloides stercoralis*.

Se trata con plan de antibióticos de amplio espectro para infección intrahospitalaria más Ivermectina y Albendazol, comienza diálisis, produciéndose el óbito sin posibilidad de realizar biopsia renal.

Discusión

Se conoce que numerosas enfermedades autoinmunes son la expresión de patologías infecciosas, algunas de ellas comprobables como en el caso de la crioglobulinemia mixta asociada a HVC, sinovitis crónica al virus linfotrofo humano (HTV1), anemia hemolítica autoinmune por crioglutininas a *Mycoplasma pneumoniae*; en otros casos se mantiene la sospecha sobre el agente infeccioso desencadenante aunque no se ha podido confirmar en forma directa tal relación.

Los agentes parasitarios han sido asociados a diversas formas de glomerulopatía, cubriendo un amplio rango de lesiones, desde formas proliferativas puras hasta GMN a cambios mínimos⁶.

El depósito de inmunocomplejos a nivel glomerular ha sido claramente identificado en infestaciones parasitarias por *Schistosoma* y *Malaria*, sin embargo hay pocos reportes de asociación de *Strongyloides stercoralis* con nefropatía⁷.

En los pocos casos citados, los pacientes desarrollan clínicamente síndrome nefrótico con proteinuria masiva y falla renal que empeora durante el tratamiento inmunosupresor, causando ocasionalmente el óbito por strongiloidiasis diseminada y sepsis a gérmenes gram negativo. Contrariamente, mejoran con tratamiento específico antihelmíntico; evolución similar a la observada en el primer caso de esta presentación. Es importante destacar que no ha sido comunicada la alteración histológica membrano-proliferativa asociada a *Strongyloides stercolaris*.

La strongiloidiasis sistémica puede involucrar a prácticamente todos los órganos o sistemas, no sólo al aparato digestivo donde puede simular las más diversas patologías desde enfermedad celíaca, gastroenteritis eosinofílica hasta enfermedad inflamatoria intestinal⁸.

Otros tejidos afectados que han sido descritos son: SNC con abscesos cerebrales y meningitis aséptica, parénquima pulmonar con infiltrados eosinofílicos, formación de granulomas y fibrosis^{9,10}, y depósitos de inmunocomplejos a nivel sinovial en artritis por *Strongyloides stercolaris*¹¹.

En el caso 2, la paciente presenta compromiso pulmonar con infiltrado inflamatorio intersticial mononuclear, hipertensión pulmonar severa y compromiso gastrointestinal con múltiples anticuerpos positivos como ANCA C y P con test de Elisa (+) para antiproteinasa 3 y mieloperoxidasa respectivamente e inmunofluorescencia con patrón atípico y anticuerpos antigliadina y antiendomiso (+), simulando desde una vasculitis pulmonar hasta una enfermedad celíaca.

Se ha investigado la prevalencia de distintos autoanticuerpos en pacientes con enfermedad celíaca, los que pueden reaccionar con diferentes antígenos intestinales tanto intracelulares (núcleo, membrana y citoplasma) como intercelulares (matriz).

En un estudio de 35 pacientes celíacos y grupo control de 35 individuos saludables, los resultados arrojaron una prevalencia incrementada en los primeros de 14% para anticuerpo anti ADN doble cadena del 23%, anticuerpo anticardiolipina IGA del 14% y anticuerpo antiendomiso de 63%. No se registró presencia de ANCA¹².

En esta paciente, el *Strongyloides stercolaris* fue rescatado solo por sondaje duodenal, habiendo tenido múltiples parasitológicos de materia fecal negativos. Fue tratada con Ivermectina.

Cabe aquí cuestionarse si el parásito es sólo un comensal en una paciente con patología autoinmune o es agente causal de muchas de las manifestaciones inmunológicas.

El tercer caso aún más complejo y con desenlace fatal

había sido diagnosticado como colagenopatía indeterminada, cumpliendo con tres criterios para LES según clasificación del American College of Rheumatology (anemia hemolítica Coombs +, proteinuria en orina de 24 hs >500 mg, lesiones cutáneas fotosensibles), presentaba en forma reiterada FAN (-) con anticuerpos anti ADN (-), siendo el lupus FAN (-) muy poco frecuente, teniendo una prevalencia de aproximadamente 0,14% de los casos^{13,14}.

Se han descrito lesiones cutáneas por *Strongyloides stercolaris* de larga duración en pacientes parasitados por más de 65 años¹⁵; la forma más común de lesión cutánea es la larva currens, una lesión serpinginosa urticariana que avanza rápidamente desde la zona perianal a un velocidad de 15 cm/hora. Lesiones similares pueden verse en muslo y tronco. También se han observado lesiones purpúricas en abdomen con hallazgo histológico de granulomas eosinofílicos cutáneos que contenían la larva filariforme en su interior¹⁶.

Tanto en la infección aguda como crónica, la biopsia de piel rara vez muestra la larva y cuando se ve es difícil de especificar; en la infección severa, la biopsia de piel puede ser útil porque la larva puede ser observada en todo el espesor de la dermis inclusive en el celular subcutáneo, otros hallazgos descritos son: edema, extravasación de eritrocitos, eosinófilos y linfocitos en dermis superficial¹⁷.

La biopsia de piel de la paciente mostraba una dermatitis inflamatoria de interfase, que orientada por los datos clínicos inclinó el diagnóstico como probable "lupus cutáneo".

En este caso, el *Strongyloides stercolaris* es obtenido del lavado broncoalveolar luego de la conexión de la paciente a respirador, por insuficiencia respiratoria aguda posterior al pulso de metilprednisolona por falla renal progresiva. Se realiza tratamiento antiparasitario específico con Ivermectina-Albendazol con evolución desfavorable y óbito.

Se debe considerar que, en condiciones de parasitosis crónica asintomático, el SS en su forma adulta produce 10 a 15 huevos por día, y que un parasitológico seriado de materia fecal solamente tiene una sensibilidad del 50%. Las técnicas de Boermann y etilformalin acetato concentrado y las placas de agar aumentan la sensibilidad del método pero aún pueden seguir siendo negativo.

Los test serológicos en sangre son sensibles (84-92%) pero de baja especificidad, pudiendo dar reacción cruzada con especies de otras filarias y *Ascaris*¹⁸.

En pacientes portadores de HTLV1 y en inmunocomprometidos, los tests serológicos pueden ser negativos y de dar positivos no distinguen la infestación actual de la pasada.

Frente a estos hechos nos preguntamos: ¿cuántos de los

pacientes inmunocomprometidos por su patología de base o por el tratamiento inmunosupresor se encuentran parasitados en nuestro medio? ¿Ha habido algún corrimiento geográfico de la zona endémica de esta parasitosis en relación con el cambio climático? Y, por último, ¿sería prudente realizar a estos pacientes de riesgo sondaje gastro-duodenal en busca del parásito, ya que los otros métodos diagnósticos pueden dar falsos negativos?

Conclusión

La strongiloidiasis diseminada tiene una mortalidad que puede ser tan elevada como del 80%, aún empleando tratamiento antihelmíntico combinado (Ivermectina-Tiabendazol) asociado a tratamiento antibiótico de amplio espectro contra gérmenes gram (-).

Se debe enfatizar la búsqueda del agente infeccioso por la metodología que sea más apropiada, en todos los pacientes con patología que comprometa fundamentalmente la inmunidad celular y en aquellos que serán sometidos a tratamiento inmunosupresor.

Se necesitan estudios más concluyentes para poder atribuirle a este agente infeccioso un papel patogénico en enfermedades autoinmunes que se manifiestan en forma atípica, en pacientes que provengan de zonas endémicas.

Bibliografía

1. Mohmoud AA. Strongyloidiasis. Clin Infect Dis.1996; 949-53.
2. Genta MR. Global prevalence of strongyloidiasis. Rev Infect Dis. 1989; 11: 755-67.
3. Leighton PM, Mac Sween HM. Strongyloides Stercolaris: The cause of urticarial like eruption of 65 years of duration. Arch Intern Med 1990; 150: 1747-8.
4. Powell RW, Moss JP, et al. Strongyloidiasis in immunosuppressed host. Arch Intern Med. 1980; 140: 1061-3.
5. Van Velthuysen MLF, Florquin S. Glomerulopathy associated parasitic infection. Clinical Microbiology Reviews. Jan. 2000; P 55-66.
6. Van Velthuysen MLF, Florquin S. Glomerulopathy associated parasitic infection. Clinical Microbiology Reviews. Jan. 2000; P 55-66.
7. Wong T, Szato CC, Fernand FM, et al. Nephrotic Syndrome in Strongyloidiasis. Remission after eradication with antihelmintic agents. Nephron. Jul 1998, 79; 3: 333.
8. Choudhry V, Choudhry R, Ramo D, et al. Strongyloidiasis: new endoscopic findings. Gastrointestinal Endoscopy 1995; 42(2): 170-173.
9. Janssen R, Vlamineckx B, et al. Strongyloidosis stercolaris hyperinfection mimicking accelerated form of idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet Infect Dis. 2008; 8, issue 7: 456.
10. Lin A, Kessimian N, et al. Restrictive pulmonary disease due to interlobular septal fibrosis associated with disseminated infection by Strongyloides Stercolaris. Am J Crit Care Med. 1995; 151: 205-9.
11. Thompson B, Fry L, Wells C, et al. The spectrum of gastrointestinal strongyloidiasis: an endoscopic – pathologic study. Gastrointestinal Endoscopy 2004; 59(7).
12. Lerner A, Blank M, Lahat N, et al. Increased prevalence of auto antibodies in celiac disease. Digestive diseases and sciences April 1998; 143(4).
13. Shield AU, Jason M, et al. SLE –FAN (-) J Rheumatol. Jun 1989; 16(6): 782-5.
14. Selection and interpretation of diagnostic test and proceders. Ann Inter Med. 1981; 94: 557.
15. Leighton PM, Mac Sweden HN, et al. Strongyloides Stercolaris: The cause of an urticarial – like eruption of 65 years duration. Arch Intern Med. 1990; 150: 1774-8.
16. Gordon S, Gal A, et al. Disseminated strongyloidiasis with cutaneous manifestations in an immunocompromised host. Journal of American academy of dermatology; 31(2): 1.
17. Keiser P, Nutman T. Strongyloides stercolaris in the immunocompromised population. Clinical Microbiology Reviews, Jan 2004, p.208-217.
18. Swarzt R, Tarlow M. Strongyloidiasis. <http://emedicine.Medscape.com/article/1109539-print>. May 29, 2009.