Isosporiosis, Cryptosporidium (Criptosporidiosis), Toxoplasma gondii (Toxoplasmosis)

Unach 2024-2S

Dra. Elda Valdés

Objetivos

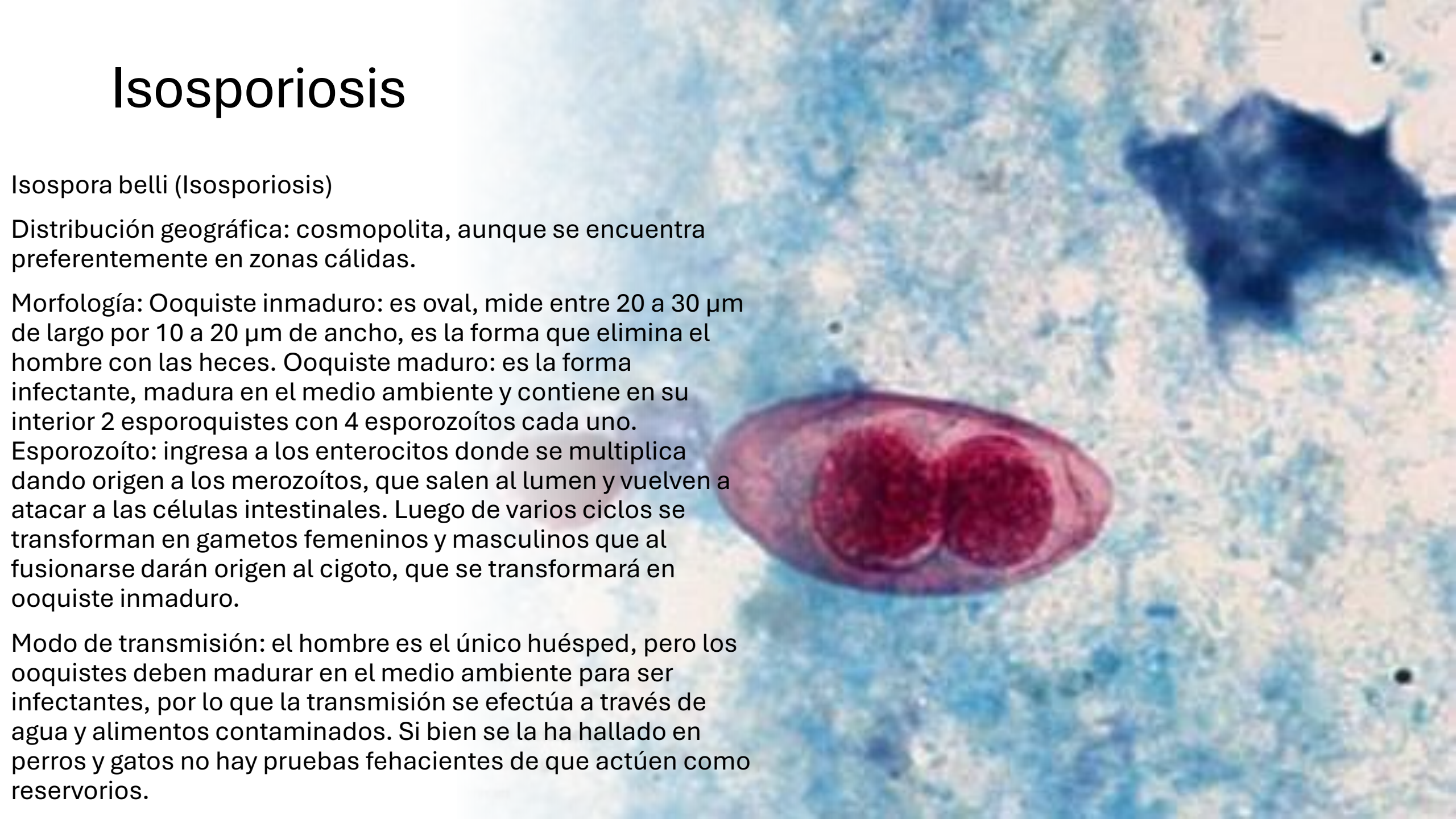
Isosporiosis

Isospora belli (Isosporiosis)

Distribución geográfica: cosmopolita, aunque se encuentra preferentemente en zonas cálidas.

Morfología: Ooquiste inmaduro: es oval, mide entre 20 a 30 µm de largo por 10 a 20 µm de ancho, es la forma que elimina el hombre con las heces. Ooquiste maduro: es la forma infectante, madura en el medio ambiente y contiene en su interior 2 esporoquistes con 4 esporozoítos cada uno. Esporozoíto: ingresa a los enterocitos donde se multiplica dando origen a los merozoítos, que salen al lumen y vuelven a atacar a las células intestinales. Luego de varios ciclos se transforman en gametos femeninos y masculinos que al fusionarse darán origen al cigoto, que se transformará en ooquiste inmaduro.

Modo de transmisión: el hombre es el único huésped, pero los ooquistes deben madurar en el medio ambiente para ser infectantes, por lo que la transmisión se efectúa a través de agua y alimentos contaminados. Si bien se la ha hallado en perros y gatos no hay pruebas fehacientes de que actúen como reservorios.

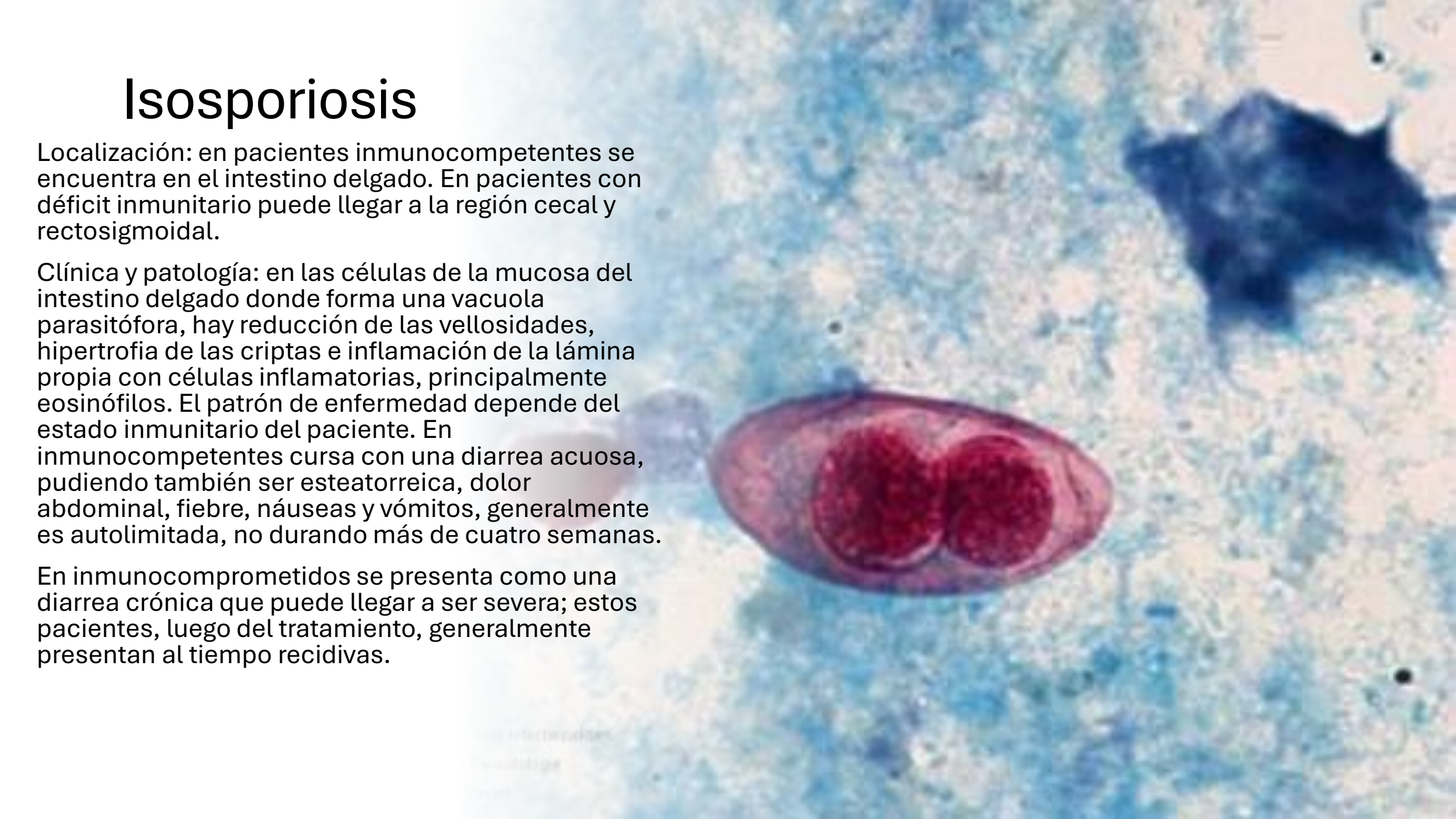


Isosporiosis

Localización: en pacientes inmunocompetentes se encuentra en el intestino delgado. En pacientes con déficit inmunitario puede llegar a la región cecal y rectosigmoidal.

Clínica y patología: en las células de la mucosa del intestino delgado donde forma una vacuola parasitófora, hay reducción de las vellosidades, hipertrofia de las criptas e inflamación de la lámina propia con células inflamatorias, principalmente eosinófilos. El patrón de enfermedad depende del estado inmunitario del paciente. En inmunocompetentes cursa con una diarrea acuosa, pudiendo también ser esteatorreica, dolor abdominal, fiebre, náuseas y vómitos, generalmente es autolimitada, no durando más de cuatro semanas.

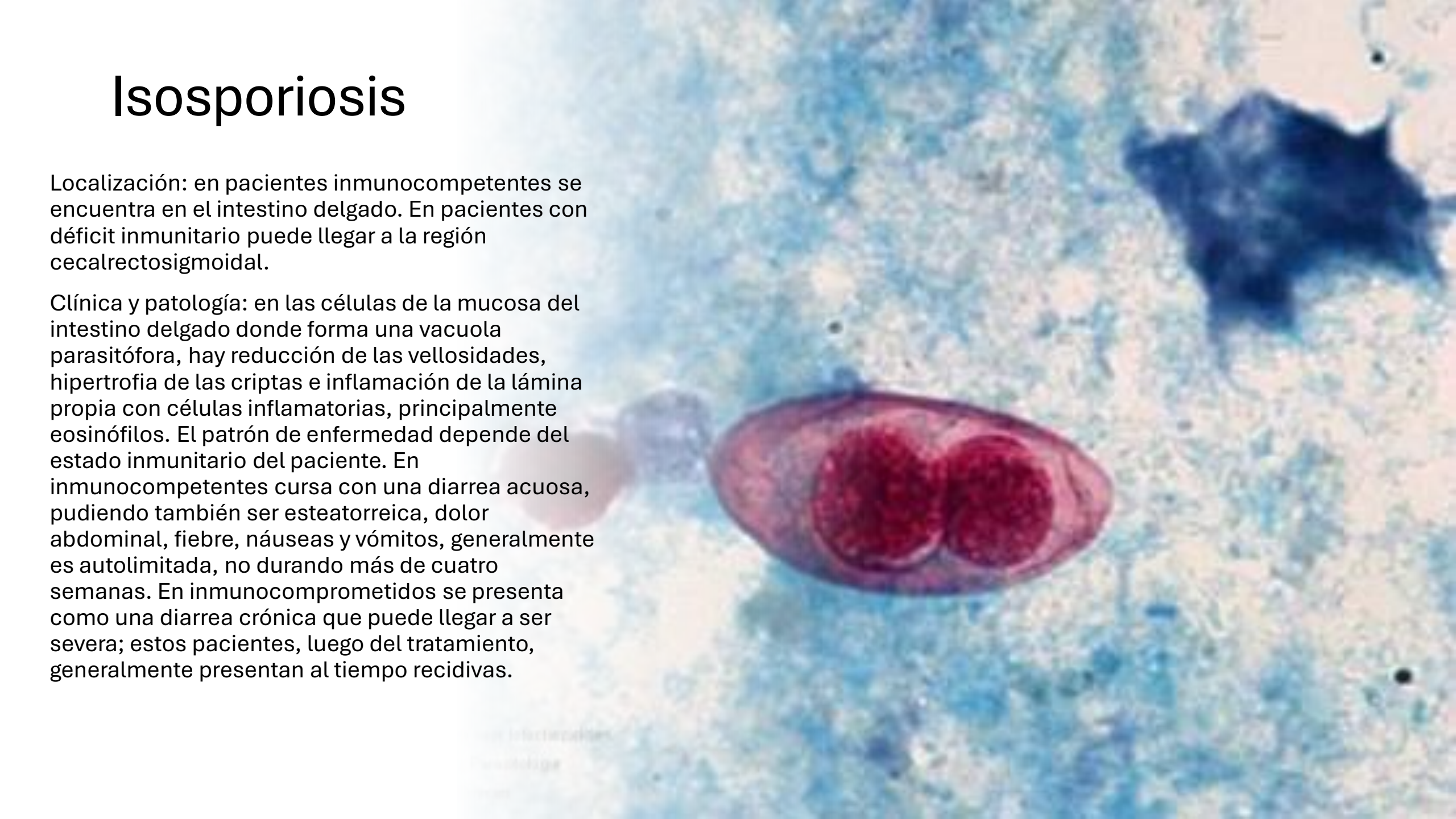
En inmunocomprometidos se presenta como una diarrea crónica que puede llegar a ser severa; estos pacientes, luego del tratamiento, generalmente presentan al tiempo recidivas.



Isosporiosis

Localización: en pacientes inmunocompetentes se encuentra en el intestino delgado. En pacientes con déficit inmunitario puede llegar a la región cecalrectosigmoidal.

Clínica y patología: en las células de la mucosa del intestino delgado donde forma una vacuola parasitófora, hay reducción de las vellosidades, hipertrofia de las criptas e inflamación de la lámina propia con células inflamatorias, principalmente eosinófilos. El patrón de enfermedad depende del estado inmunitario del paciente. En inmunocompetentes cursa con una diarrea acuosa, pudiendo también ser esteatorreica, dolor abdominal, fiebre, náuseas y vómitos, generalmente es autolimitada, no durando más de cuatro semanas. En inmunocomprometidos se presenta como una diarrea crónica que puede llegar a ser severa; estos pacientes, luego del tratamiento, generalmente presentan al tiempo recidivas.

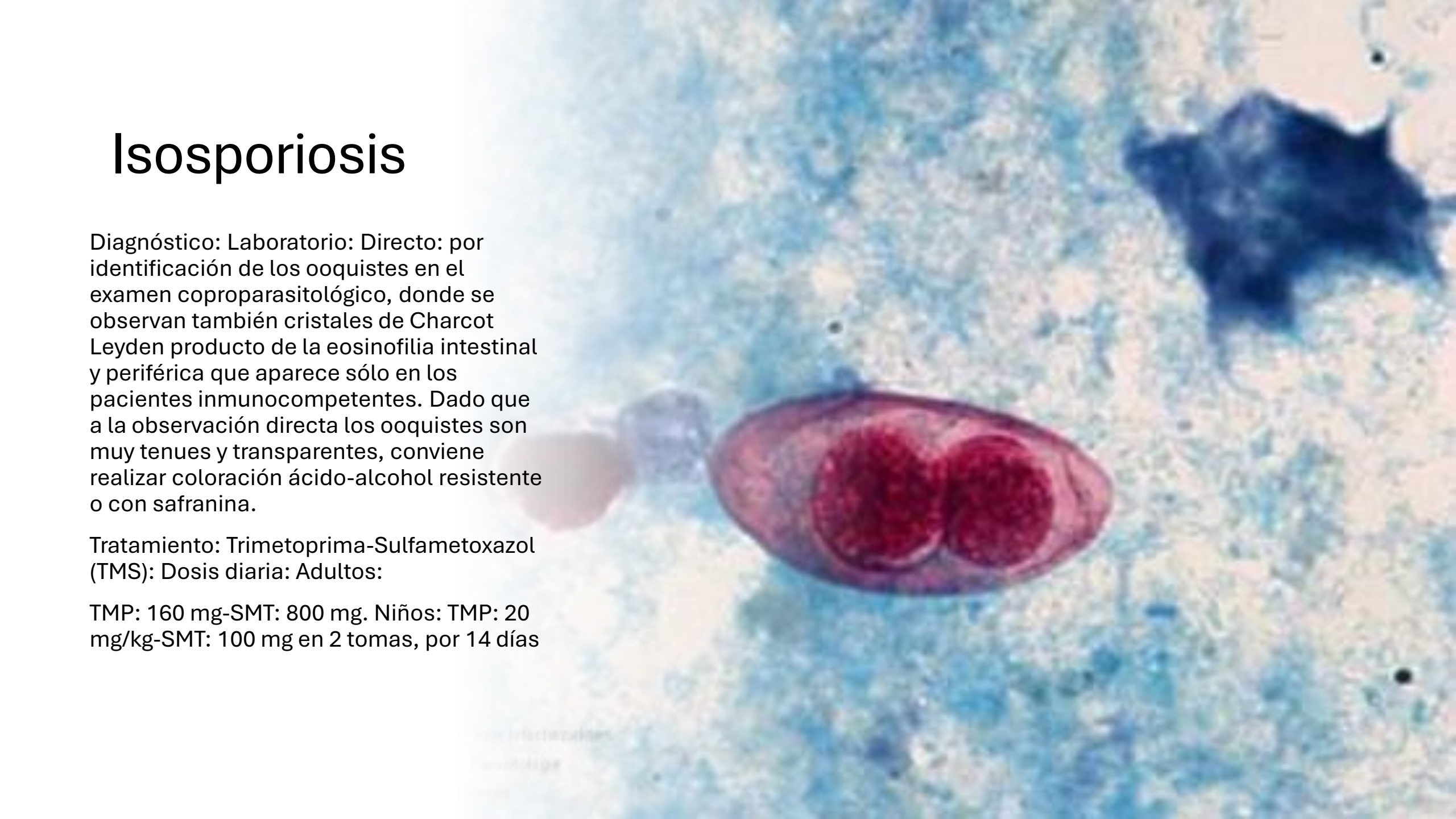


Isosporiosis

Diagnóstico: Laboratorio: Directo: por identificación de los ooquistes en el examen coproparasitológico, donde se observan también cristales de Charcot Leyden producto de la eosinofilia intestinal y periférica que aparece sólo en los pacientes inmunocompetentes. Dado que a la observación directa los ooquistes son muy tenues y transparentes, conviene realizar coloración ácido-alcohol resistente o con safranina.

Tratamiento: Trimetoprima-Sulfametoxazol (TMS): Dosis diaria: Adultos:

TMP: 160 mg-SMT: 800 mg. Niños: TMP: 20 mg/kg-SMT: 100 mg en 2 tomas, por 14 días



Cryptosporidium (Criptosporidiosis)

Distribución geográfica: cosmopolita. Se observa mayor número de casosen las estaciones cálidas.

Morfología y características del agente: Ooquiste: mide 4 a 6 µm, es resistente a la cloración, los desinfectantes comunes y las variaciones climáticas.

Existen dos formas de ooquistes: una con una pared celular de dos capas resistente al medio ambiente y que es la eliminada con las heces, y otra sólo con membrana celular que se rompe y reinfecta al huésped. Contiene 4 esporozoítos.

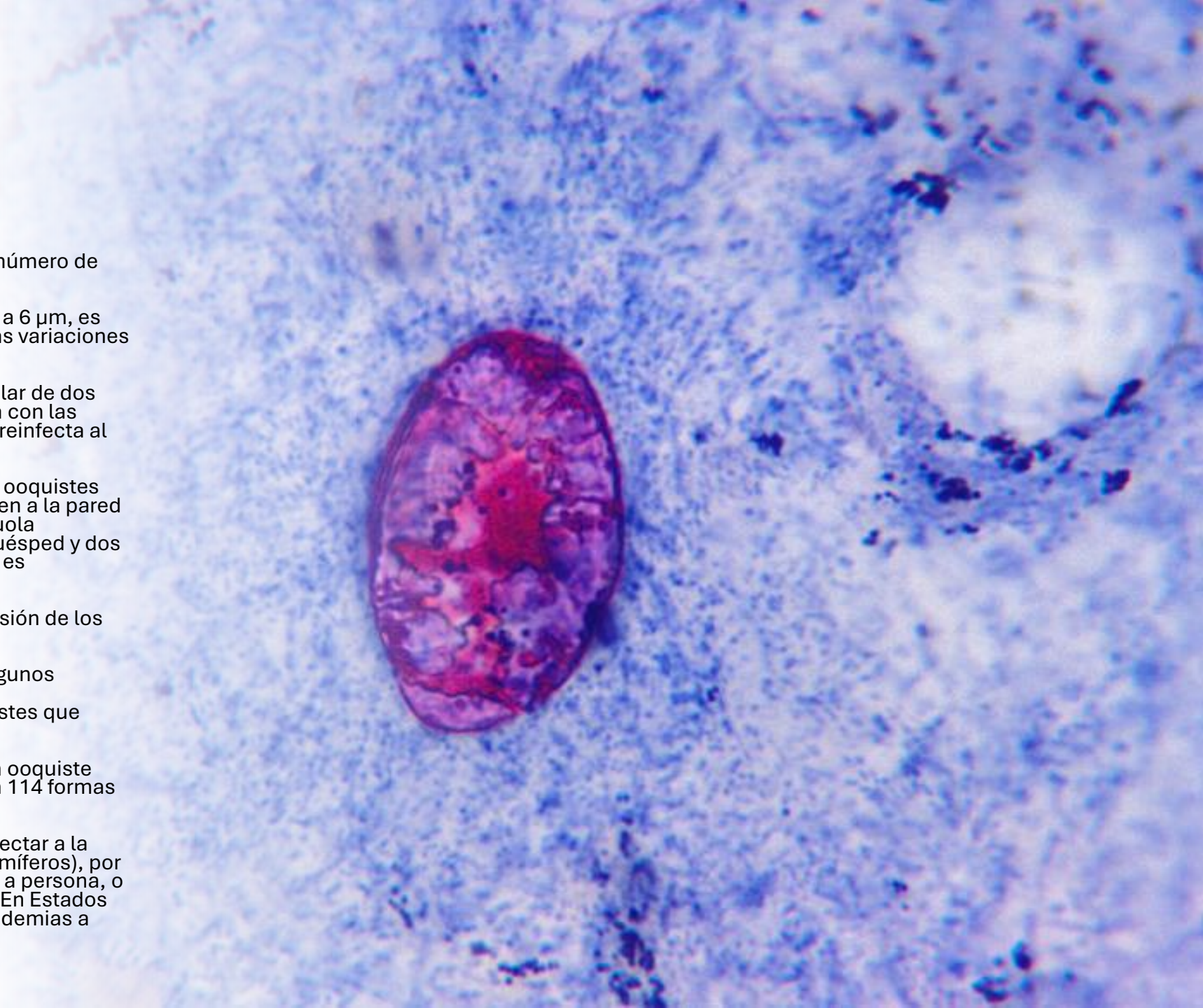
Esporozoíto: tiene forma de banana. Son liberados de los ooquistes por la acción de enzimas y agentes reductores. Se adhieren a la pared de las células epiteliales del intestino formando una vacuola parasitófora superficial constituida por dos células del huésped y dos membranas derivadas del parásito, por lo que el parásito es intracelular pero extracitoplasmático.

Meronte tipo I: contiene 8 merozoítos -producto de la división de los esporozoítos- que invaden nuevas células epiteliales.

Meronte tipo II: contiene 4 merozoítos que al liberarse, algunos invadennuevas células, y otros se diferencian en micro y macrogameto, que al fusionarse darán origen a los ooquistes que salen al medio o reinician el ciclo de autoinfección.

Se debe resaltar que en el ciclo del parásito a partir de un ooquiste hasta completar el estado de meronte tipo II se producen 114 formas infectantes.

Modo de transmisión: el Cryptosporidium es capaz de infectar a la mayoría de los vertebrados (peces, pájaros, reptiles y mamíferos), por lo que la transmisión es de persona a persona, de animal a persona, o a través del medio ambiente fundamentalmente el agua. En Estados Unidos como en Europa se han producido verdaderas epidemias a través de la contaminación del agua de bebida.



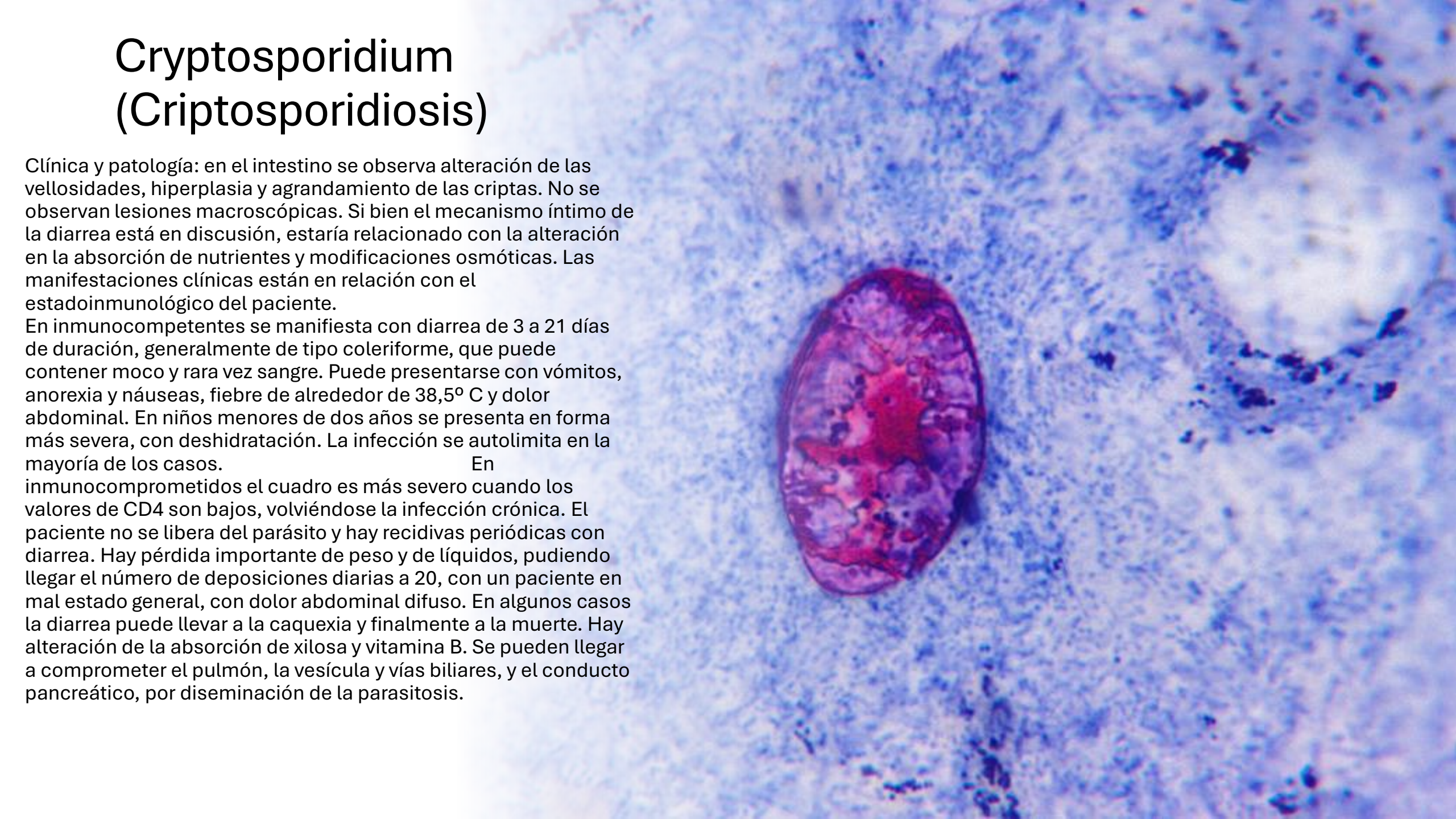
Cryptosporidium (Criptosporidiosis)

Existen portadores sanos que favorecen la diseminación. Hay transmisión persona a persona en familias, en guarderías, en parejas, y también contagio intrahospitalario. El período prepatente es de 7 a 10 días.

Localización: en pacientes inmunocompetentes se lo encuentra sobre todo en el intestino delgado. En inmunocomprometidos puede invadir todo el tracto gastrointestinal desde el esófago al recto, el sistema hepatobiliar y el árbol respiratorio.

Cryptosporidium (Criptosporidiosis)

Clínica y patología: en el intestino se observa alteración de las vellosidades, hiperplasia y agrandamiento de las criptas. No se observan lesiones macroscópicas. Si bien el mecanismo íntimo de la diarrea está en discusión, estaría relacionado con la alteración en la absorción de nutrientes y modificaciones osmóticas. Las manifestaciones clínicas están en relación con el estadoinmunológico del paciente.
En inmunocompetentes se manifiesta con diarrea de 3 a 21 días de duración, generalmente de tipo coleriforme, que puede contener moco y rara vez sangre. Puede presentarse con vómitos, anorexia y náuseas, fiebre de alrededor de 38,5º C y dolor abdominal. En niños menores de dos años se presenta en forma más severa, con deshidratación. La infección se autolimita en la mayoría de los casos. En inmunocomprometidos el cuadro es más severo cuando los valores de CD4 son bajos, volviéndose la infección crónica. El paciente no se libera del parásito y hay recidivas periódicas con diarrea. Hay pérdida importante de peso y de líquidos, pudiendo llegar el número de deposiciones diarias a 20, con un paciente en mal estado general, con dolor abdominal difuso. En algunos casos la diarrea puede llevar a la caquexia y finalmente a la muerte. Hay alteración de la absorción de xilosa y vitamina B. Se pueden llegar a comprometer el pulmón, la vesícula y vías biliares, y el conducto pancreático, por diseminación de la parasitosis.



Cryptosporidium (Criptosporidiosis)

Diagnóstico: Clínico: se debe diferenciar de la diarrea por cólera.

Laboratorio: Directo: por la identificación de los ooquistes en materia fecal utilizando métodos de concentración y coloraciones de Kimyou, safranina o rodamina. La reacción de PCR tiene buena sensibilidad pero no está al alcance de todos los laboratorios de diagnóstico debido a su alto costo y tecnología.

Indirecto: por métodos inmunológicos: con anticuerpos monoclonales para la detección de antígenos fecales utilizando técnicas de ELISA e IFI. Los estudios serológicos con técnicas de ELISA para la detección de anticuerpos tienen sólo valor epidemiológico.

Cryptosporidium (Criptosporidiosis)

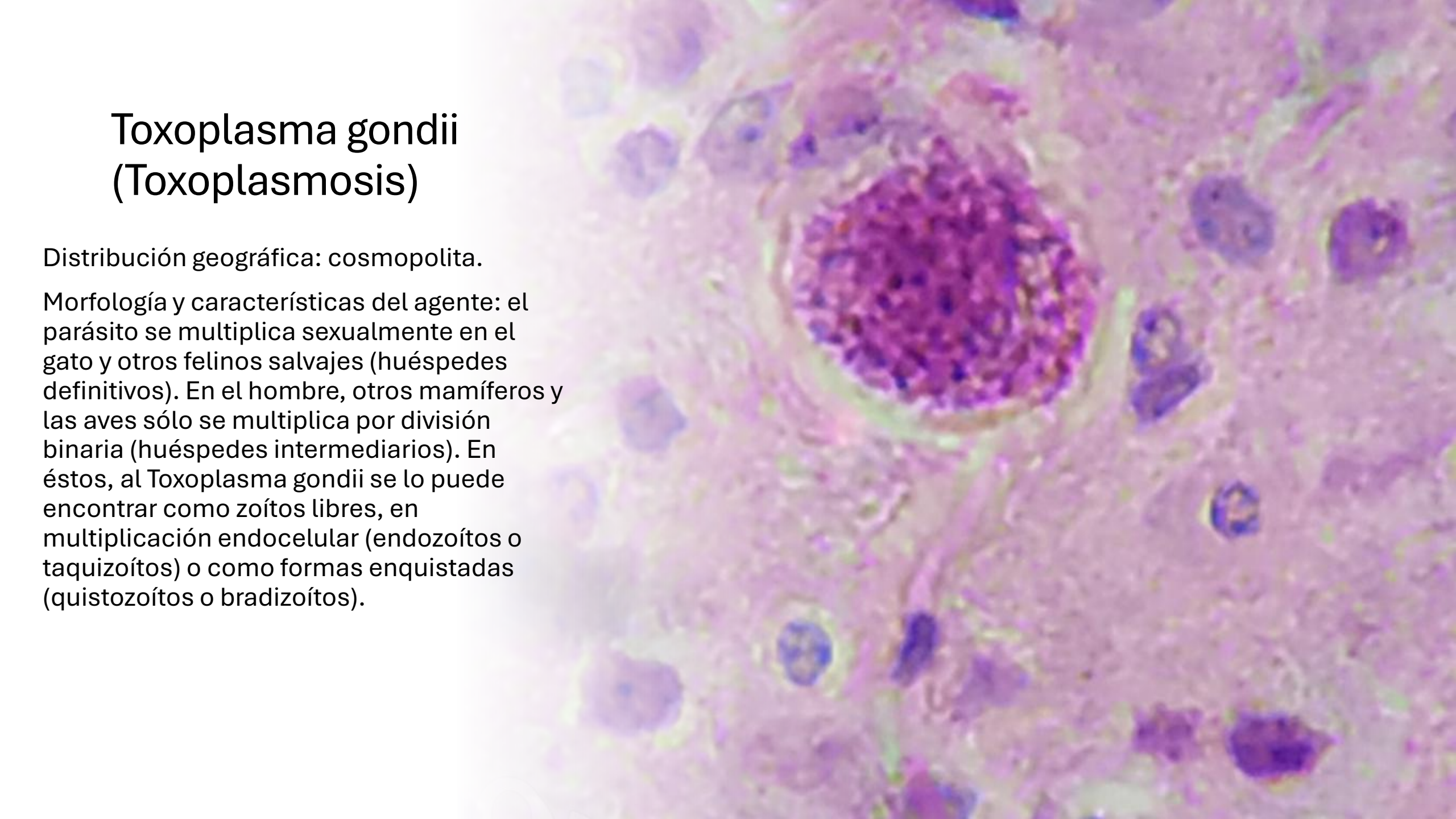
Tratamiento: hasta el momento no hay tratamiento efectivo. Se han utilizado espiramicina, azitromicina, nitazoxanida, con resultados variables. A los inmunocompetentes se les da tratamiento sintomático. En los inmunosuprimidos transitorios la enfermedad se autolimita, al mejorar el estado inmunológico.

Prevención: las generales para contaminación fecal. Es fundamental en todo paciente inmunocomprometido la ingestión de agua hervida cualquiera sea la fuente de provisión de la misma.

Toxoplasma gondii (Toxoplasmosis)

Distribución geográfica: cosmopolita.

Morfología y características del agente: el parásito se multiplica sexualmente en el gato y otros felinos salvajes (huéspedes definitivos). En el hombre, otros mamíferos y las aves sólo se multiplica por división binaria (huéspedes intermediarios). En éstos, al Toxoplasma gondii se lo puede encontrar como zoítos libres, en multiplicación endocelular (endozoítos o taquizoítos) o como formas enquistadas (quistozoítos o bradizoítos).



Toxoplasma gondii (Toxoplasmosis)

Las principales formas de presentación del agente son: Zoíto libre: tiene aspecto semilunar, mide alrededor de 4-7 µm de largo. Es la forma invasora y la manera en que se lo encuentra libre en sangre. Seudoquiste: es la célula del huésped repleta de parásitos (taquizoítos o endozoítos). Puede ser cualquier célula nucleada, pero tienen preferencia por las del SRE, SNC y músculo. El pseudoquiste se forma en caso de multiplicación acelerada, en determinado momento la célula estalla y quedan nuevamente zoítos libres que se diseminan por todo el organismo. Quiste: también es intracelular, puede llegar a medir entre 100 a 200 µm y se encuentra dentro de la célula huésped repleto de bradizoítos. El quiste se forma como producto de la reproducción lenta y corresponde a la fase crónica o latente de la enfermedad. Es el quiste lo que se ingiere al comer carnes mal cocidas. Ooquiste: es el resultado de la reproducción sexual del parásito. Contiene dos esporoquistes, cada uno de los cuales contiene 4 esporozoítos. Se encuentra en el intestino del gato y es eliminado con las heces, madura (espórula) en En medio ambiente y luego de 2 ó 3 días de haber sido eliminado se transforma en infectante. Espórula a temperaturas mayores de 4ºC y debajo de 37ºC. Pasados 20-25 días desde la infección, los ooquistes son eliminados por tres semanas, y se pueden eliminar hasta 10.000.000 diarios.

Toxoplasma gondii (Toxoplasmosis)

Modo de transmisión: por la ingestión de elementos contaminados con heces de gato, manipulación o ingestión de carne o vísceras mal cocidas (el orden de frecuencia de la contaminación por esta vía es: porcino, ovino y vacuno), por pasaje transplacentario, transfusión sanguínea y trasplante de órganos. En los animales, por canibalismo.

Localización: el Toxoplasma es un parásito intracelular obligado. Puede afectar cualquier órgano de la economía, dependiendo del tipo de huésped.

Clínica y patología: la clínica de la toxoplasmosis puede dividirse en cuatro categorías.

Toxoplasmosis adquirida en inmunocompetentes: sólo el 10% de los infectados son sintomáticos, siendo la forma ganglionar la más frecuente. Al comienzo hay astenia, anorexia y un cuadro febril con adenopatías múltiples, de semanas o meses de duración; los ganglios se palpan duros, dolorosos, no adheridos y no supuran. Los más comprometidos son los cervicales, luego axilares, inguinales y mesentéricos. Hay linfocitosis, en ocasiones con linfocitos atípicos. Luego de 1 a 2 meses este cuadro revierte, permaneciendo la astenia hasta por 6 meses.

En estos pacientes la forma ganglionar es en general la única forma clínica, pero excepcionalmente puede presentarse la enfermedad como fiebre de origen desconocido, o como formas graves multiorgánicas o generalizadas, con localización pulmonar, encefálica, hepática, miocárdica, cutánea y ocular, y puede llevar al óbito.

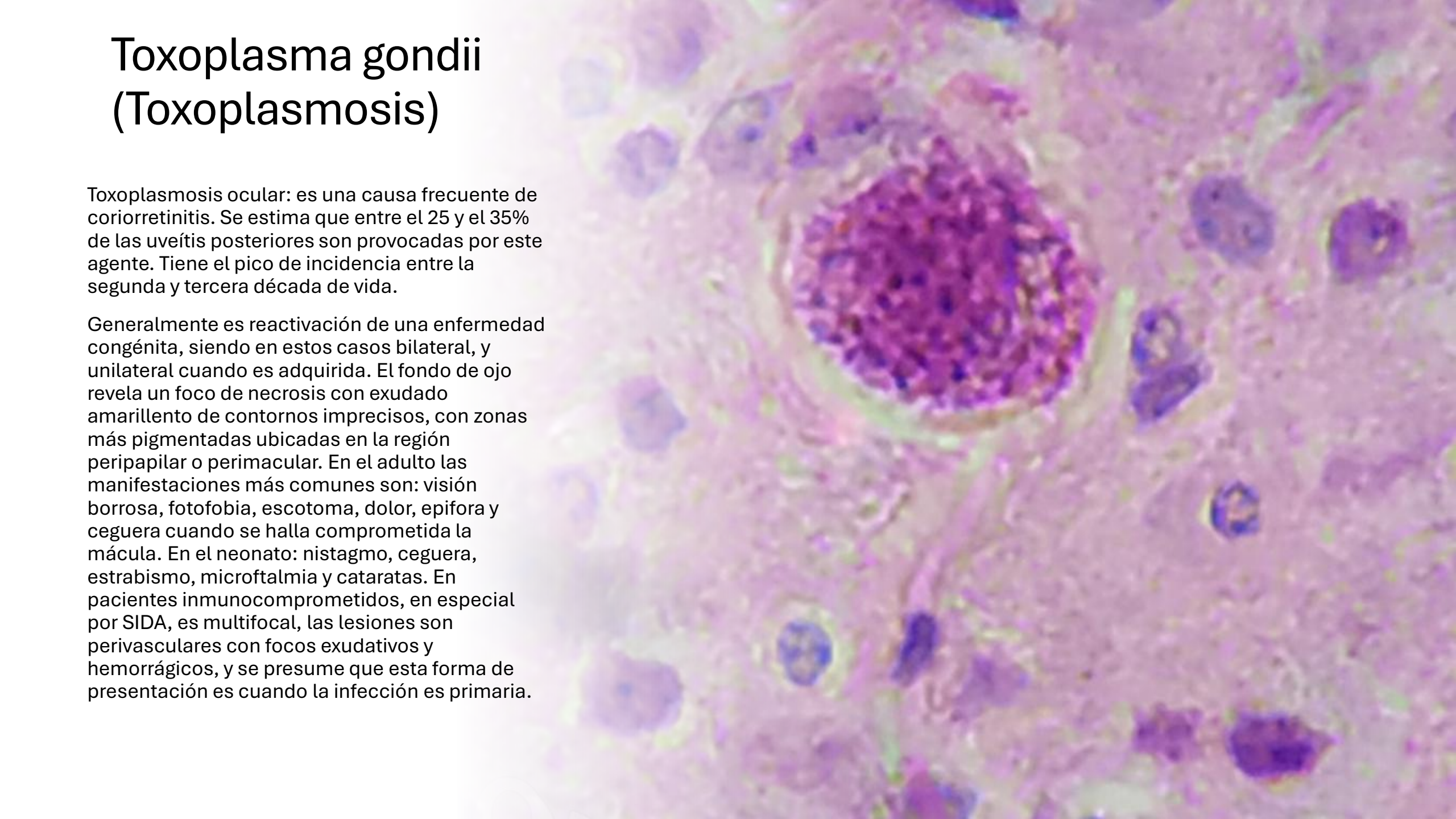
Toxoplasmosis en el paciente inmunocomprometido: en pacientes con alteraciones inmunitarias, en especial con trastornos de la inmunidad celular, la

Toxoplasmosis se presenta como una patología severa que puede llevar a la muerte del paciente. En general se produce por la reactivación de un foco laten te, y raramente por una infección primaria, que no puede controlarse inmunológicamente. Suele afectar al SNC, con encefalitis o lesión ocupante intracerebral. Es la causa más común de masa ocupante cerebral en pacientes con SIDA, y en el 25-50% de estos pacientes con antecedentes de serología positiva de Toxoplasmosis se desarrolla encefalitis. Menos comunes son la miocarditis necrotizante y la neumonitis intersticial aguda.

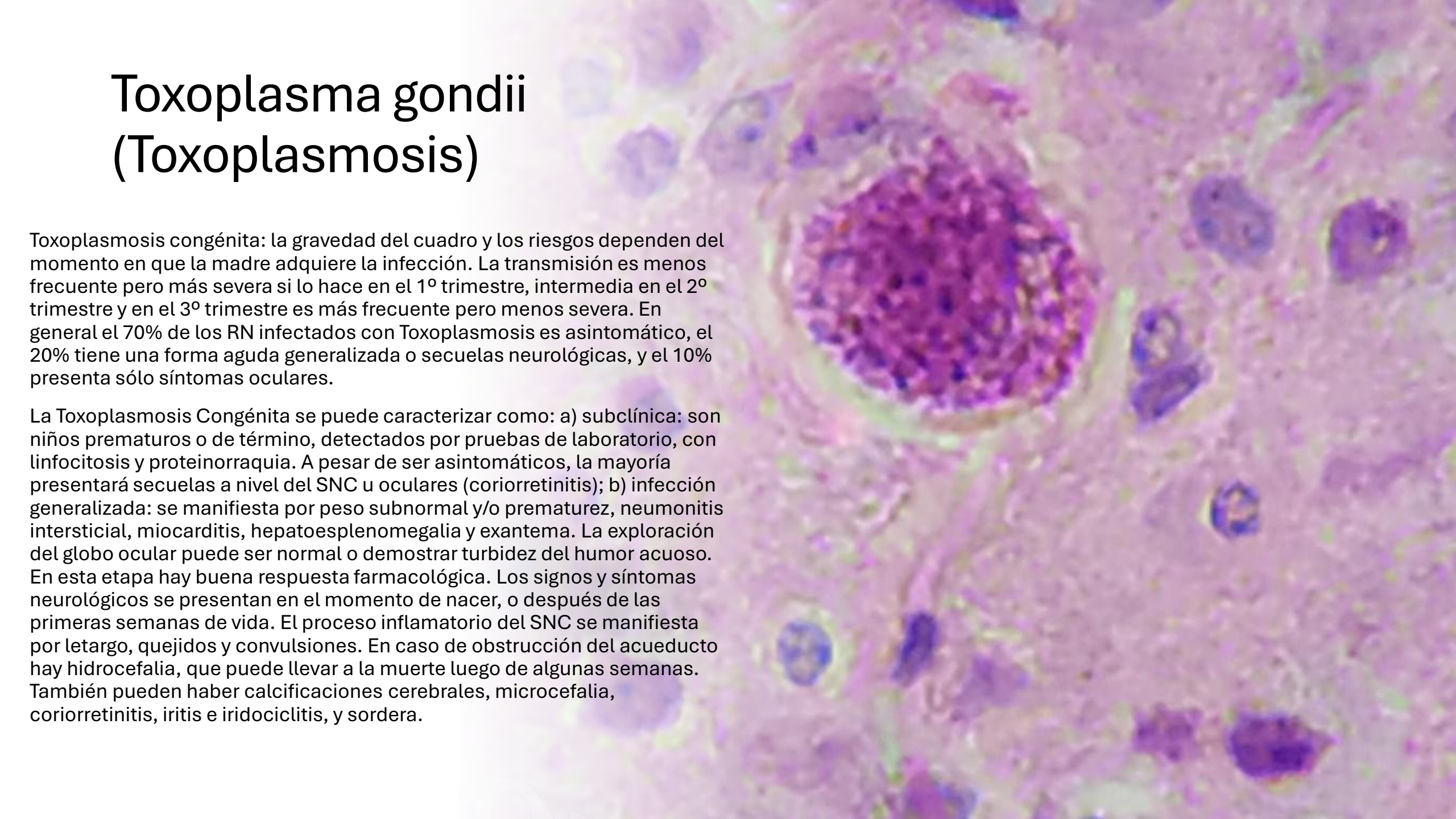
Toxoplasma gondii (Toxoplasmosis)

Toxoplasmosis ocular: es una causa frecuente de coriorretinitis. Se estima que entre el 25 y el 35% de las uveítis posteriores son provocadas por este agente. Tiene el pico de incidencia entre la segunda y tercera década de vida.

Generalmente es reactivación de una enfermedad congénita, siendo en estos casos bilateral, y unilateral cuando es adquirida. El fondo de ojo revela un foco de necrosis con exudado amarillento de contornos imprecisos, con zonas más pigmentadas ubicadas en la región peripapilar o perimacular. En el adulto las manifestaciones más comunes son: visión borrosa, fotofobia, escotoma, dolor, epifora y ceguera cuando se halla comprometida la mácula. En el neonato: nistagmo, ceguera, estrabismo, microftalmia y cataratas. En pacientes inmunocomprometidos, en especial por SIDA, es multifocal, las lesiones son perivasculares con focos exudativos y hemorrágicos, y se presume que esta forma de presentación es cuando la infección es primaria.



Toxoplasma gondii (Toxoplasmosis)



Toxoplasmosis congénita: la gravedad del cuadro y los riesgos dependen del momento en que la madre adquiere la infección. La transmisión es menos frecuente pero más severa si lo hace en el 1º trimestre, intermedia en el 2º trimestre y en el 3º trimestre es más frecuente pero menos severa. En general el 70% de los RN infectados con Toxoplasmosis es asintomático, el 20% tiene una forma aguda generalizada o secuelas neurológicas, y el 10% presenta sólo síntomas oculares.

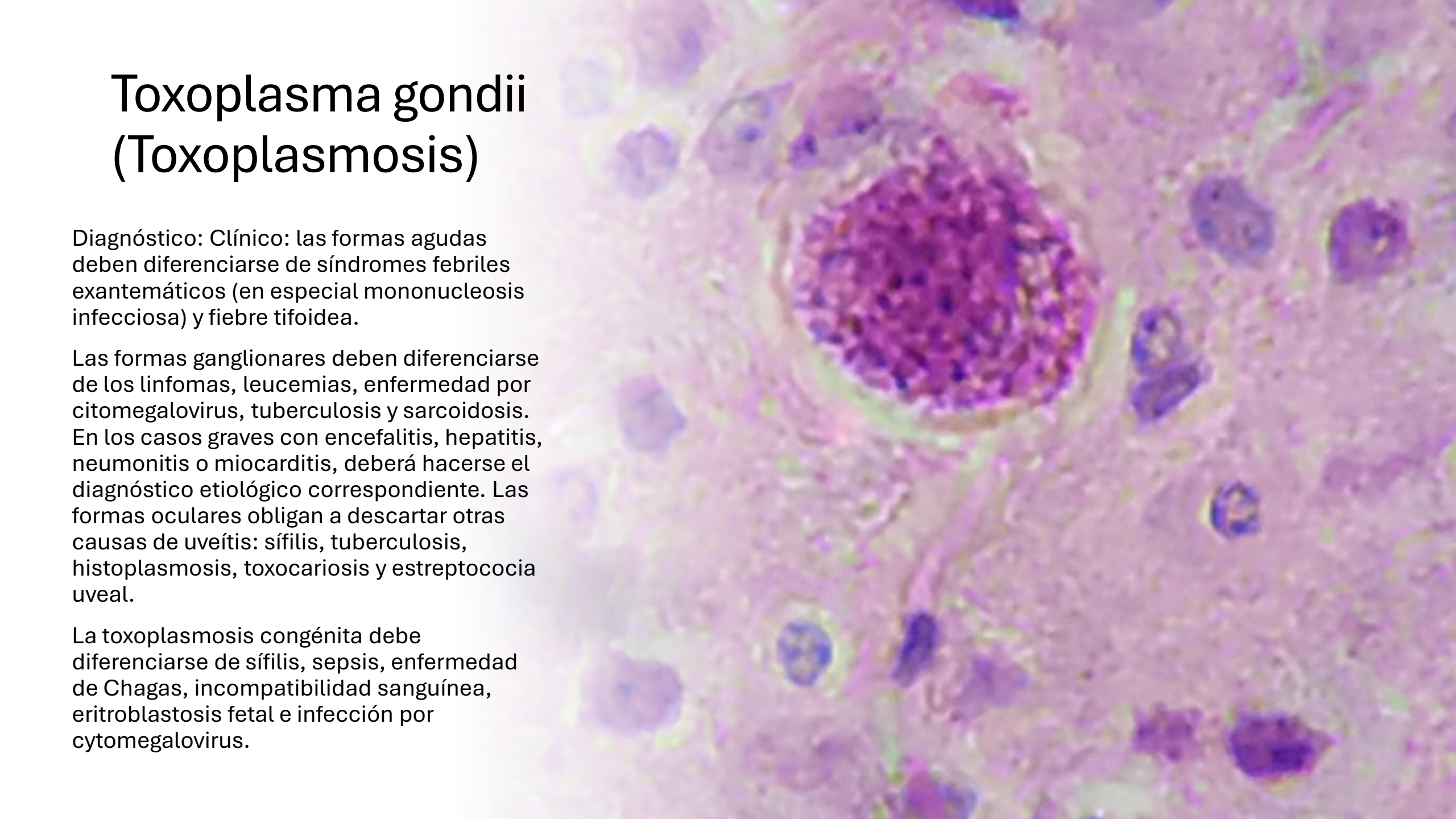
La Toxoplasmosis Congénita se puede caracterizar como: a) subclínica: son niños prematuros o de término, detectados por pruebas de laboratorio, con linfocitosis y proteinorraquia. A pesar de ser asintomáticos, la mayoría presentará secuelas a nivel del SNC u oculares (coriorretinitis); b) infección generalizada: se manifiesta por peso subnormal y/o prematurez, neumonitis intersticial, miocarditis, hepatoesplenomegalia y exantema. La exploración del globo ocular puede ser normal o demostrar turbidez del humor acuoso. En esta etapa hay buena respuesta farmacológica. Los signos y síntomas neurológicos se presentan en el momento de nacer, o después de las primeras semanas de vida. El proceso inflamatorio del SNC se manifiesta por letargo, quejidos y convulsiones. En caso de obstrucción del acueducto hay hidrocefalia, que puede llevar a la muerte luego de algunas semanas. También pueden haber calcificaciones cerebrales, microcefalia, coriorretinitis, iritis e iridociclitis, y sordera.

Toxoplasma gondii (Toxoplasmosis)

Diagnóstico: Clínico: las formas agudas deben diferenciarse de síndromes febriles exantemáticos (en especial mononucleosis infecciosa) y fiebre tifoidea.

Las formas ganglionares deben diferenciarse de los linfomas, leucemias, enfermedad por citomegalovirus, tuberculosis y sarcoidosis. En los casos graves con encefalitis, hepatitis, neumonitis o miocarditis, deberá hacerse el diagnóstico etiológico correspondiente. Las formas oculares obligan a descartar otras causas de uveítis: sífilis, tuberculosis, histoplasmosis, toxocariosis y estreptococia uveal.

La toxoplasmosis congénita debe diferenciarse de sífilis, sepsis, enfermedad de Chagas, incompatibilidad sanguínea, eritroblastosis fetal e infección por cytomegalovirus.



Toxoplasma gondii (Toxoplasmosis)

Laboratorio: Directo: observación del parásito en sangre y cortes histológicos.

Aislamiento del parásito mediante inoculación a ratones y cultivo de tejidos.

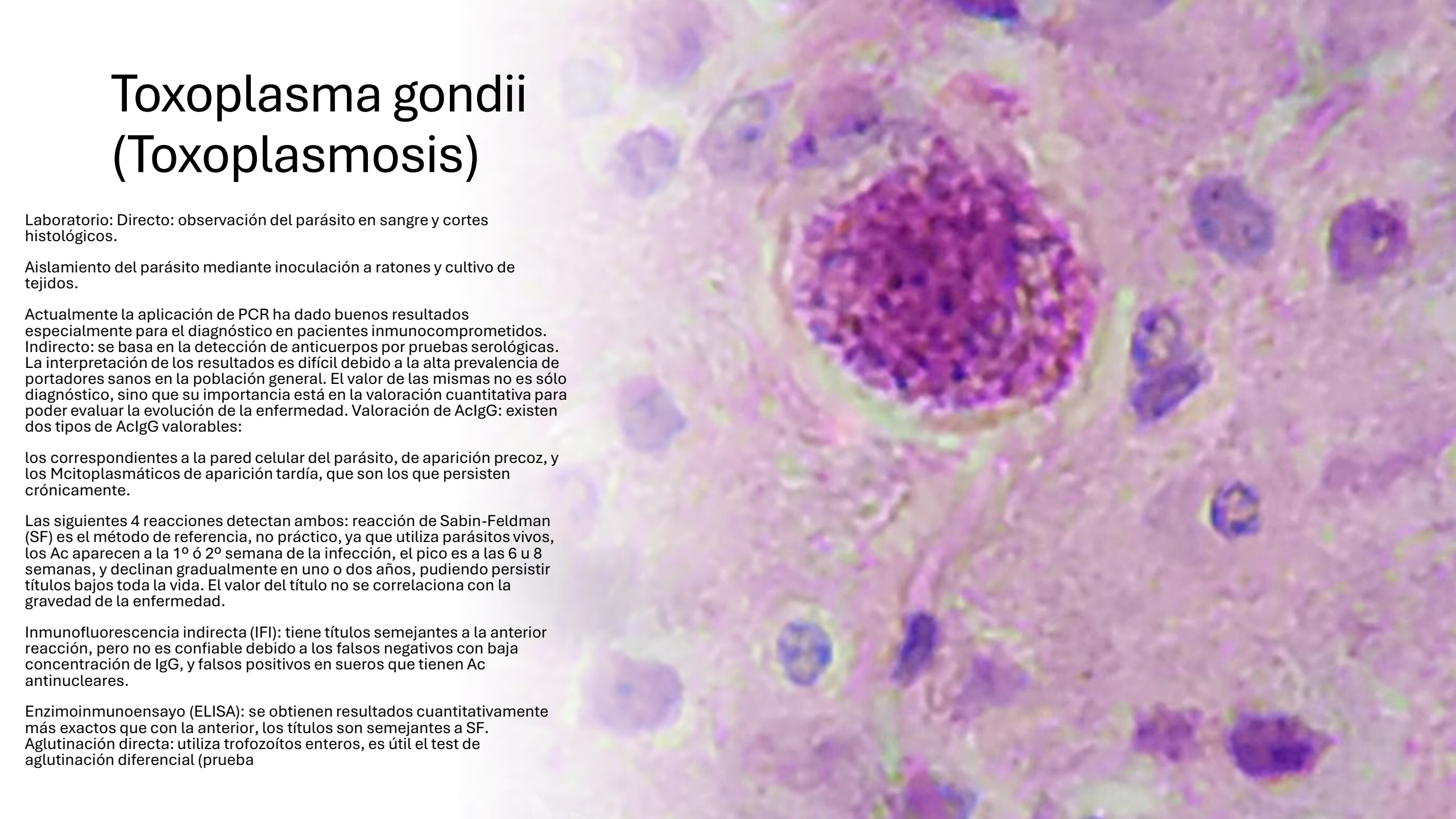
Actualmente la aplicación de PCR ha dado buenos resultados especialmente para el diagnóstico en pacientes inmunocomprometidos. Indirecto: se basa en la detección de anticuerpos por pruebas serológicas. La interpretación de los resultados es difícil debido a la alta prevalencia de portadores sanos en la población general. El valor de las mismas no es sólo diagnóstico, sino que su importancia está en la valoración cuantitativa para poder evaluar la evolución de la enfermedad. Valoración de AcIgG: existen dos tipos de AcIgG valorables:

los correspondientes a la pared celular del parásito, de aparición precoz, y los Mcitoplasmáticos de aparición tardía, que son los que persisten crónicamente.

Las siguientes 4 reacciones detectan ambos: reacción de Sabin-Feldman (SF) es el método de referencia, no práctico, ya que utiliza parásitos vivos, los Ac aparecen a la 1º ó 2º semana de la infección, el pico es a las 6 u 8 semanas, y declinan gradualmente en uno o dos años, pudiendo persistir títulos bajos toda la vida. El valor del título no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad.

Inmunofluorescencia indirecta (IFI): tiene títulos semejantes a la anterior reacción, pero no es confiable debido a los falsos negativos con baja concentración de IgG, y falsos positivos en sueros que tienen Ac antinucleares.

Enzimoinmunoensayo (ELISA): se obtienen resultados cuantitativamente más exactos que con la anterior, los títulos son semejantes a SF. Aglutinación directa: utiliza trofozoítos enteros, es útil el test de aglutinación diferencial (prueba



Toxoplasma gondii (Toxoplasmosis)

Ac/Hs) que diferencia los Ac de la pared de los citoplasmáticos, y se negativiza a los 9 meses. La reacción de hemaglutinación indirecta (HAI) utiliza AcIgG citoplasmáticos, por lo cual sólo es útil para seguimiento y/o estudios epidemiológicos. No sirve para la detección de enfermedad aguda ni para detección de toxoplasmosis en embarazadas o congénita. Valoración de Ac IgM: se detectan a partir de la 1º semana de infección, aumentan rápidamente y luego descienden, pudiendo permanecer meses o años. IFI-IgM: detecta sólo el 25% de las infecciones crónicas. Da falsos positivos en presencia de Ac antinucleares y de factor reumatoideo; y falsos negativos con AcIgG bloqueantes.

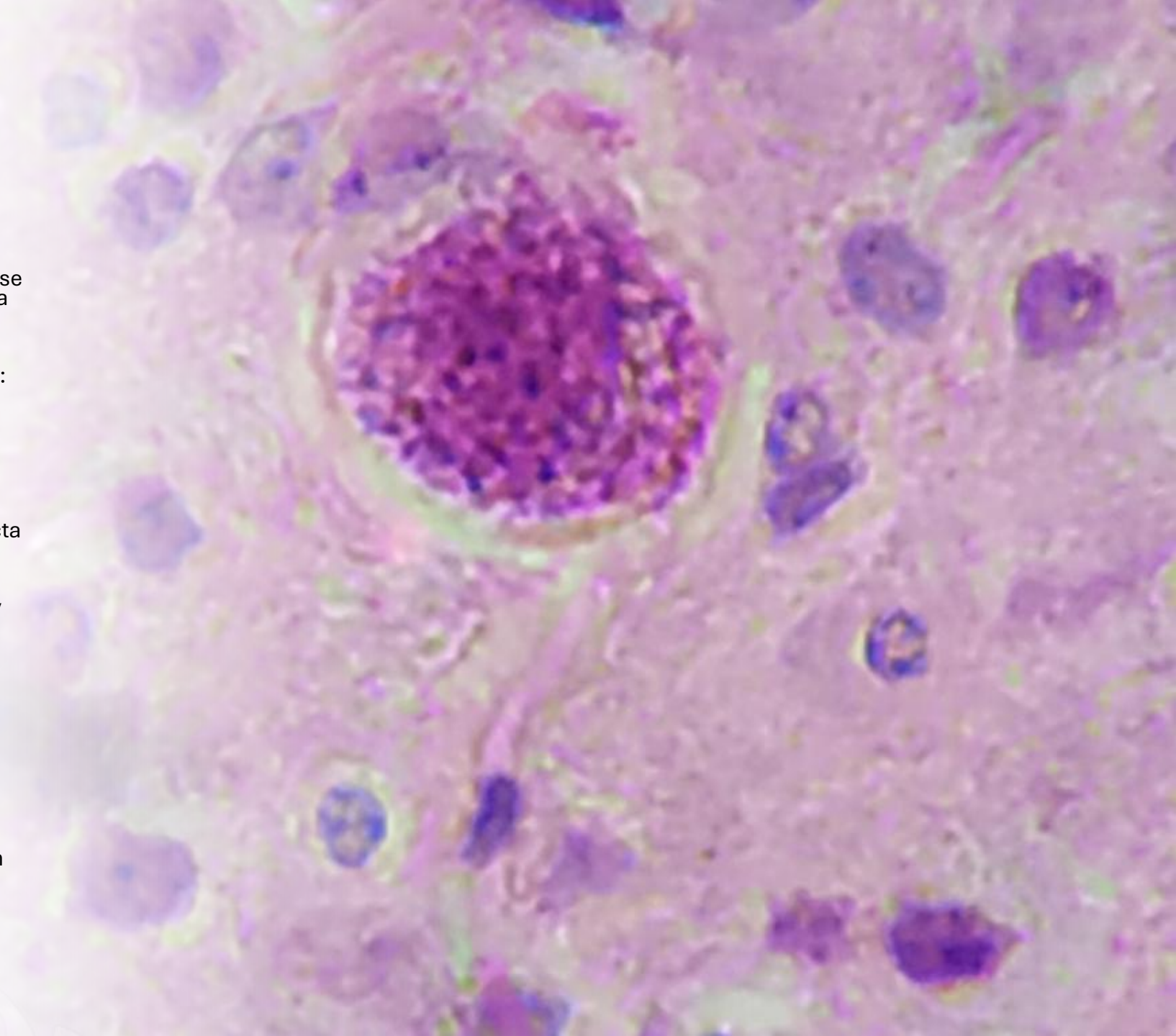
ELISA-IgM es más sensible pero puede dar falsos positivos, ELISA doble sandwich, y la combinación de ELISA con aglutinación directa (ISAGA) son más sensibles y específicos. Valoración de Ac IgA: tienen mayor sensibilidad que

los AcIgM, por lo que son muy útiles en la enfermedad congénita y aguda, sobre

todo en embarazadas. Además resultan sensibles en casos de coriorretinitis toxoplásmica. Los métodos utilizados son ELISA e ISAGA. Valoración de Ac

IgE: son útiles para el diagnóstico de adultos con infección aguda, lactantes con infección congénita y niños con coriorretinitis congénita. No son útiles para toxoplasmosis en el feto o recién nacido frente a las pruebas que detectan los

AcIgA. También se ha observado relativa positividad en pacientes con SIDA y encefalitis por toxoplasma. Los métodos utilizados son ELISA e ISAGA.



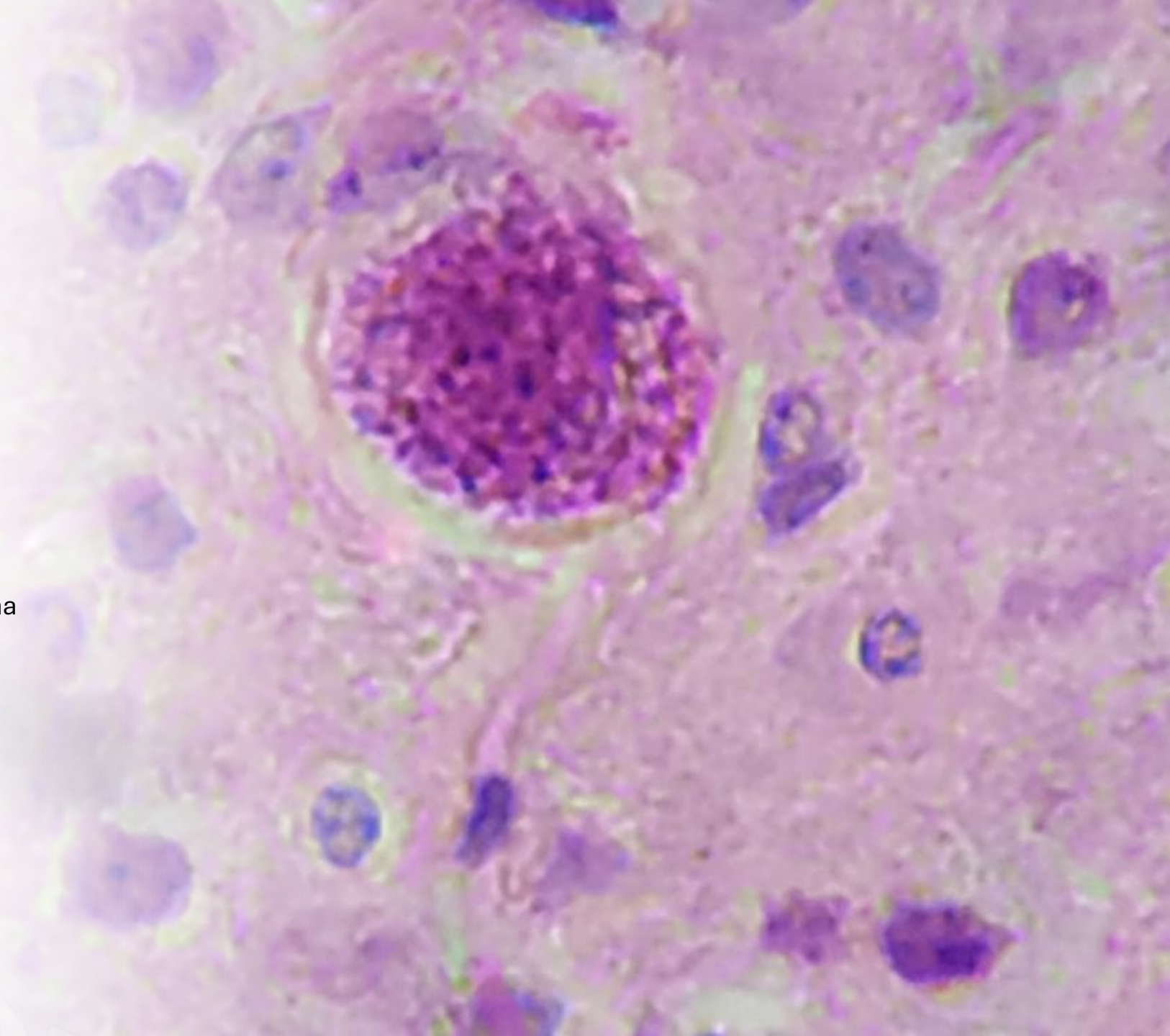
Toxoplasma gondii (Toxoplasmosis)

Tratamiento: Enfermedad aguda: Pirimetamina: Dosis diaria: Adultos: 50 mg. Niños: 1mg/kg peso, 2 veces por día, las primeras 2 semanas. Luego la misma dosis en niños (1 mg/kg) y la mitad (25 mg) en adultos, 1 vez por día, por 2 a 4 semanas, más Sulfadiazina: Dosis diaria: Adultos: 2 a 3 g. Niños: 100 mg/ kg peso, 4 dosis por 4 semanas. Acido folínico: Dosis diaria: 5-10 mg tanto en niños como en adultos. Alternativo: Espiramicina: Dosis diaria: Adultos: 2 a 3g. Niños: 50 a 100 mg/kg peso, 4 tomas por 3 a 4 semanas.

Toxoplasmosis ocular: el mismo tratamiento que la forma aguda con el agregado de corticoterapia.

Toxoplasmosis en la mujer embarazada: primeras 16 semanas de embarazo:

Espiramicina. Dosis diaria: 2 dosis. Desde las 16 semanas: Pirimetamina. Dosis diaria: 25 mg más sulfadiazida: 2.000 mg. Acido folínico: Dosis diaria: 5-10 mg. Curas de 2 semanas y descanso de 21-28 días y continuar o alternar con Espiramicina.



Toxoplasma gondii (Toxoplasmosis)

Toxoplasmosis congénita: el tratamiento de la infección congénita persigue el objetivo de controlar la progresión de la enfermedad, hasta que el sistema inmune del niño madure y pueda controlarla por sí. Este tratamiento dura hasta el año, independientemente de la edad de comienzo.

Las drogas que se utilizan son:

- Pirimetamina (P), dosis de ataque: 2 mg/kg/día, 3 días. Mantenimiento: 1 mg/kg/día.

- Sulfadiazina (S), 75 a 100 mg/kg/día en dos dosis.

- Espiramicina (E), 100 mg/kg/día en dos dosis.

- Ácido folínico, 5 a 10 mg.

- Prednisona, 1,5 mg/kg/día en dos dosis.

Y el esquema sugerido es el siguiente:

- Infección sintomática: P más S, diariamente por seis meses. Entre los seis meses y el año, ciclos de un mes, alternados, de P+S y E. Prednisona mientras haya signos de inflamación (coriorretinitis en actividad o alteraciones en el líquido cefalorraquídeo).

Infección asintomática: alternar ciclos mensuales P+S con E hasta el año de edad. La P, luego de la dosis de ataque, se utiliza cada 2 ó 3 días (siempre a 1 mg/kg).

- Infección dudosa: P+S o E por treinta días. Luego replantear el diagnóstico, según curva serológica. Durante el tratamiento con Pirimetamina, agregar Acido folínico, tres veces por semana, a la dosis indicada arriba, que podrá modificarse según los resultados del hemograma y recuento de plaquetas semanales, aumentándose si aparecen anemia, leucopenia y/o plaquetopenia.

Toxoplasma gondii (Toxoplasmosis)

Prevención: es fundamental en pacientes inmunocomprometidos y embarazadas seronegativas. Para evitar la ingestión de quistes o el contacto con quistes esporulados: no comer carne, verdura o huevos crudos, no tomar leche no pasteurizada, evitar el contacto con heces de gato, lavar el sanitario del mismo diariamente para evitar la esporulación de los ooquistes (recordar que para que se hagan infectantes tardan al menos dos días), sumergiéndolo 5 minutos en agua hirviendo para matar los ooquistes. Evitar transfusiones sanguíneas y trasplantes de personas seropositivas a seronegativas. En trasplante de órganos, en caso de no poder evitarse, efectuar tratamiento profiláctico en el receptor.