

Microsporidiosis gastrointestinal: una actualización

Gastrointestinal microsporidiosis: an update

Amauri L Noda Albelo ^I, Roberto Cañete ^{II}, Katia Brito Pérez ^{III}

^I Hospital Provincial Pediátrico Docente Eliseo "Noel" Caamaño. Matanzas, Cuba.

^{II} Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Matanzas, Cuba.

^{III} Policlínico Docente Comunitario Samuel Fernández. Matanzas, Cuba.

RESUMEN

La microsporidiosis es una infección emergente y oportunista producida por microorganismos intracelulares obligados formadores de esporas que han sido taxonómicamente reclasificados como hongos. La eficacia y seguridad de diferentes productos farmacéuticos ha sido evaluada a lo largo de los años, sin embargo, es limitado el arsenal terapéutico del que se dispone a la hora de tratar individuos infectados por esos microorganismos. La actualización necesaria en relación con esta temática, así como la necesidad de un documento de consulta para los estudiantes de pre y post graduación determinó la realización de este trabajo, con el que se pretende ofrecer información actual, pertinente y de calidad que permita una mejor atención a los usuarios del sector salud y mantener el proceso de educación continuada de los profesionales en todos los niveles de atención.

Palabras clave: microsporidiosis, parásitos intestinales, VIH/SIDA.

ABSTRACT

The microsporidiosis is an emergent and opportunist infection produced by spore-forming intracellular microorganisms, recently reclassified by taxonomists as fungi. The efficacy and safety of different pharmaceutical products has been evaluated along the years, however, the therapeutic arsenal is limited when treating infected people. The necessary update on this theme, and the necessity of a consultation document for pre and post graduate students determined the accomplishing of this review, pretending to offer the updated, pertinent and

qualitative information that may allows a better medical care to the users of the health sector and maintaining the continued educational process of the professionals at all the public health care levels.

Key words: microsporidiosis, intestinal parasites, HIV/AIDS.

INTRODUCCIÓN

La microsporidiosis es una infección emergente y oportunista producida por microorganismos intracelulares obligados formadores de esporas que han sido taxonómicamente reclasificados como hongos.⁽¹⁾ Los integrantes de ese grupo afectan con mayor frecuencia a personas inmunocomprometidas (VIH/SIDA, o no), niños, ancianos o individuos que utilizan lentes de contacto.^(1,2)

A mediados del siglo XIX, Pasteur y Garnez relacionaron por primera vez la presencia de un agente microscópico con la producción de enfermedad, la pebrina o calcina de los gusanos de seda. Nageli, en 1857, identificó *Nosema bombycis* como el agente causal del proceso.⁽³⁾ Diferentes especies de animales, en todos los contextos ecológicos han sido infectadas por microsporidios.^(1,2)

El primer caso humano fue notificado por Matsubayashi y colaboradores⁽⁴⁾ en 1959 en un niño portador de encefalitis, sin embargo, un amplio grupo de síndromes clínicos han sido relacionados con microsporidios a escala internacional.⁽⁵⁾ Ocho géneros de microsporidios han sido notificados como productores de enfermedad en humanos: *Nosema*, *Vittaforma*, *Brachiola*, *Pleistophora*, *Trachipleistophora*, *Encephalitozoon* (incluyendo el reclasificado genero *Septata*), *Enterocytozoon* y *Anncaliia* (previamente conocido como *Brachiola*). Adicionalmente, existe un grupo genéricamente llamados microsporidios, donde se incluyen otras especies sobre las que se posee información limitada aun en la actualidad (*Sprague* y *Vavra*).⁽⁶⁾

La eficacia y seguridad de diferentes productos farmacéuticos ha sido evaluada a lo largo de los años, sin embargo, es limitado el arsenal terapéutico del que se dispone a la hora de tratar individuos infectados con esos agentes infecciosos.⁽⁷⁾

En Cuba, diferentes estudios en los que se buscaba identificar la frecuencia de microsporidiosis intestinal en población general, mostraron que la prevalencia era muy baja tanto en niños como en adultos y por consiguiente no constituían un problema de salud para el país.^(8,9) Ese comportamiento era similar al notificado en diferentes áreas geográficas.^(10,11) La frecuencia de microsporidiosis intestinal es mayor en inmunosuprimidos y dentro de ellos en pacientes VIH/SIDA.^(12,13)

La actualización necesaria en relación con esta temática, así como la necesidad de un documento de consulta para los estudiantes de pre y post graduación, determinó la realización de este trabajo. Con él se pretende ofrecer información actual, pertinente y de calidad que permita contribuir a una mejor atención a los usuarios del sector salud y mantener el proceso de educación continuada de los profesionales en todos los niveles de atención.

Clasificación taxonómica

Los microsporidios presentan un genoma reducido y compacto ⁽¹⁴⁾; lo que ha hecho difícil el estudio filogenético del grupo. En la mayoría de los textos clásicos de medicina y gastroenterología se estudian como parásitos; sin embargo, actualmente existen evidencias genéticas, estructurales y metabólicas suficientes para ubicarlos dentro del reino de los hongos. Algunos autores plantean que comparten un ancestro común con zygomycetes y quizás, con *Mucorales* ^(15,16).

El *phylum Microsporidia* comprende 150 géneros que agrupan aproximadamente 1200 especies, 14 de ellas descritas como productoras de enfermedad en humanos ⁽²⁾. Las especies que afectan humanos se distribuyen en 7 géneros (*Enterocytozoon*, *Encephalitozoon*, *Anncaliia*, *Nosema*, *Pleistophora*, *Trachipleistophora* y *Vittaforma*) y microsporidios no clasificados (denominados colectivamente *Microsporidium*). (tabla1 y 2).

Tabla 1. Información general del *Phylum Microsporidia*, que tienen un hospedero animal reconocido

Género y Especie	Manifestaciones Clínicas	Hospedero Animal
<i>Encephalitozoon</i>		
<i>E. cuniculi</i>	Infección del tracto urinario, infección intestinal sintomática y asintomática hepatitis, peritonitis, encefalitis, uretritis, prostatitis, nefritis, sinusitis, queratoconjuntivitis, cistitis, diarrea, celulitis, infección diseminada	Mamíferos: roedores, conejos, carnívoros primates
<i>E. hellem</i>	Infección sistémica, Queratoconjuntivitis, sinusitis, neumonitis, nefritis, prostatitis, uretritis, cistitis, diarrea.	Aves del genero psitasis
<i>E. intestinalis</i>	Colangiopatía, colangitis, colecistitis acalculosa, diarrea, perforación intestinal, nefritis, queratoconjuntivitis.	Mamíferos: asnos, perros, cerdos, ganado vacuno, cabras, primates)
<i>Enterocytozoon. bieneusi</i>	Diarrea, síndrome de desgaste, rinitis, bronquitis, sinusitis, colangiopatía, colangitis acalculosa, colecistitis	Mamíferos (cerdos, primates, perros, gatos, etc.) y aves
<i>Anncaliia: A. algerae</i>	Queratoconjuntivitis, miositis, infección cutánea	Mosquito

Tabla 2. Información general del *Phylum Microsporidia*, que no tienen un hospedero animal reconocido

Género y Especie	Manifestaciones Clínicas
<i>Trachipleistophora</i>	
<i>T. hominis</i>	Miositis, queratoconjuntivitis, sinusitis
<i>T. anthropoptera</i>	Encefalitis, infección diseminada, queratitis
<i>Pleistophora: P. ronneafiei</i>	Miositis
<i>Annicaliia</i>	
<i>A. vesicularum</i>	Miositis
<i>A. connori</i>	Infección diseminada
<i>Nosema: N. oculorum</i>	Queratoconjuntivitis
<i>Vittaforma corneae</i>	Queratoconjuntivitis, infección tracto urinario
<i>Microsporidium</i>	
<i>M. africanus</i>	Úlcera corneal
<i>M. ceylonensis</i>	Úlcera corneal

Biología y ciclo de vida

Los microsporidios sobreviven fuera del hospedero por largos periodos de tiempo ⁽¹⁷⁾. La pared de la espora es gruesa, resistente y compuesta por una doble capa: una interna rica en quitina denominada endospora y una externa rica en proteína denominada exospora. Dentro de esa cubierta rígida y resistente vive el esporoplasma que aloja el núcleo y el citoplasma celular, todo lo cual es transferido a la célula hospedera en el proceso de infección.

La espora también contiene varios orgánulos específicos de *microsporidium*, dentro de ellos, la vacuola posterior (una gran estructura que ocupa entre la tercera parte y la mitad del volumen celular), el polaroplasto (estructura membranosa en la porción anterior de la célula) y el disco de anclaje, el cual une el tubo polar a la célula durante el proceso de germinación (el tubo polar define el carácter de *phylum*). En la mayoría de los microsporidios esa estructura está finamente enrollada alrededor de la periferia del esporoplasma. El número de espirales que forma el orgánulo es típico de la especie. En el caso de *E. bienewisi* y *E. intestinalis* presenta entre 5 y 7 espirales ⁽²⁾.

El tubo polar de *microsporidium* se forma en la espora inactiva. A diferencia de otros hongos ⁽¹⁸⁾, ese tubo es una estructura larga compuesta por bloques de proteínas de las cuales tres han sido identificadas PTP1 (polar tube protein 1), PTP2, y PTP3 ⁽¹⁹⁻²¹⁾. Existen evidencias que sugieren que el tubo polar se forma fuera del esporoplasma lo que explicaría por qué durante la eversión brusca durante el proceso de germinación no afecta la estructura del esporoplasma. ⁽²¹⁾

La espora es activada para iniciar el proceso de infección por modificaciones de pH y en la relación de concentración catión/anión al entrar en el sistema digestivo o al entrar en las proximidades de un potencial hospedero. El proceso de activación es seguido por edema del polaroplasto y de la vacuola posterior, lo que causa un incremento importante de la presión dentro de las paredes rígidas de la espora. Ese edema es mediado por la rápida entrada de agua a través de los canales de acuaporinas en la membrana plasmática. ^(22,23) La presión osmótica aumentada

dentro de la espora se debe a la ruptura del disacárido trehalose en monosacáridos de glucosa.

Otro mecanismo propuesto, que estaría involucrado en el incremento de la presión dentro de la espora, es la producción de agua a partir de H₂O₂ (peróxido de hidrogeno) en la vacuola posterior⁽²³⁾ lo que empuja el esporoplasma dentro del tubo polar como si fuera un pistón a presión. La presión en la espora se incrementa y la porción anterior se rompe y el disco de anclaje se evierte formando un cuello por donde es expelido el tubo polar. Esto ocurre de tal manera que la superficie luminal del tubo pasa a ser la superficie exterior del mismo, como cuando evertimos un dedo de guante al soplar en él.

Las hipótesis convencionales sostenían que la rápida expulsión del tubo polar bastaba para que penetrara la membrana de la célula hospedera. Actualmente, existen evidencias que sustentan que para que ocurra la penetración del tubo polar en la célula hospedera se necesitan complejas interacciones moleculares entre la membrana de esta y el extremo distal del tubo polar, seguido por la endocitosis de la punta del tubo polar y la emergencia del esporoplasma⁽²⁴⁾. En diferentes especies del genero *Encephalitozoon* se ha comprobado la existencia de interacciones moleculares entre la pared de la espora y moléculas de glycosaminoglycans en la superficie celular, lo que facilita la orientación de la espora en el momento de "disparar" el tubo polar⁽²⁵⁾.

El proceso de entrada del esporoblasto en la célula es muy similar a una inyección intracelular, en la que la jeringuilla estaría constituida por la pared rígida de la espora, la aguja es formada por el tubo polar, y el émbolo sería la presión generada dentro de la espora por diversos mecanismos.

Una vez dentro de la célula hospedera el *microsporidium* sufre dos fases clave en su proceso de desarrollo. La primera, un estado proliferativo de fisión binaria o múltiple y un segundo estado o esporogonia, en el cual se desarrolla la espora y madura. Durante la fase proliferativa la cariocinesis ocurre de forma repetida antes de que se presente la división celular, resultando formas redondeadas de plasmodio multinucleado como en el *E. bienewisi* o células multinucleadas semejantes a cintas como en *E. intestinalis*. Esas fases pueden ocurrir libremente en el citoplasma como en *E. bienewisi*, o en el interior de una vesícula parasitófora en el caso de *E. intestinalis*.

Respuesta inmune contra *Microsporidium*

El conocimiento sobre la respuesta inmune contra *E. bienewisi* es escaso debido a la ausencia de modelos animales adecuados y a la imposibilidad en la actualidad de cultivarlo en tejido.

Existen evidencias claras acerca de la ocurrencia de respuesta inmune humoral contra *microsporidium*. Los anticuerpos son capaces de reconocer la pared de la espora y el tubo polar⁽²⁶⁾ aunque es probable que jueguen un papel limitando en la prevención de la mortalidad o erradicación de la infección. La importancia de la inmunidad mediada por células en la resistencia contra la infección por microsporidios se demuestra por la susceptibilidad a presentar formas graves de la enfermedad en los estados en que se compromete esa respuesta (ej. SIDA, paciente sometido a trasplante de órganos).⁽²⁷⁾

La microsporidiosis es usual en pacientes infectados por VIH con conteo de células T CD4 positivas por debajo de 100/mm³ de sangre y su erradicación espontánea puede ocurrir por la sola inducción de reconstitución inmune a partir de la terapia

antirretroviral de alta eficacia (TARVAE) ^(28,29) lo que evidencia la importancia de la integridad de la respuesta inmune celular en la protección contra ese germen. Estudios experimentales realizados en modelos murinos y estudios *ex-vivo* en humanos demuestran la implicación de citocinas proinflamatorias tales como Interferon gamma- γ (IFN- γ), interleukina-12 (IL-12), y tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) en la resistencia a *Encephalitozoon* spp. ^(30,31)

Epidemiología

La microsporidiosis humana es cosmopolita con estimados de prevalencia que oscilan entre el 1 y 50% dependiendo de la región geográfica, el método diagnóstico, y las características demográficas de la población estudiada. Antes de la introducción de la TARVAE, la prevalencia de microsporidiosis solía ser más frecuente entre los individuos VIH positivos con diarreas y un conteo de linfocitos T CD4 positivos por debajo de 100 por mm³ de sangre. ⁽³²⁾ En regiones de África, Asia, y Sudamérica, donde la terapia antirretroviral no es accesible, la microsporidiosis es frecuente en individuos infectados por VIH con SIDA.

La microsporidiosis es una infección emergente en pacientes inmunodeficientes que no es exclusiva de aquellos infectados por el virus del VIH, también afecta a receptores de trasplantes de órganos o pacientes sometidos a quimioterapia inmunosupresora. La notificación de este germen se incrementa también de manera perceptible entre individuos inmunocompetentes tales como: viajeros, niños y ancianos. ^(33,34)

Las fuentes de infección humana por microsporidios son aún inciertas. Las esporas de esos microorganismos son liberadas al medio ambiente con las heces, la orina, y las secreciones respiratorias. Los animales o personas infectadas, así como agua y alimentos contaminados con esporas parecen ser las fuentes de infección más frecuentes. La transmisión persona- persona ocurre, y la infección ocular puede ser el resultado de auto inoculación, causada por dedos contaminados. ⁽⁶⁾

Experimentalmente se ha logrado infectar conejos con *E. cuniculi* vía rectal. *E. hellem* se ha encontrado en próstata y en el tracto urogenital, lo que sugiere la posibilidad de la trasmisión sexual. Esta especie de *microsporidium* se ha demostrado en mucosa respiratoria, lo que suministra evidencias para la posible transmisión respiratoria, en conejos, ratones, perros, caballos, zorros, y monos. En ardillas, se ha comprobado la infección congénita por *E. cuniculi* aunque la transmisión vertical no se ha podido demostrar en humanos. Los genotipos de los microsporidios que infectan humanos han sido identificados en animales domésticos o salvajes, lo que aporta elementos para considerar la microsporidiosis dentro de las zoonosis. ⁽³⁵⁾

Microsporidiosis del tracto gastrointestinal

El tracto gastrointestinal es afectado solamente por *E. Intestinalis* y *E. bienewisi*, lo que se conoce con el nombre de microsporidiosis intestinal. Esos microorganismos se comportan como agentes oportunistas en especial en pacientes con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en quienes, además de producir infección intestinal pueden, afectar otros órganos y sistemas.

Fisiopatología

La microsporidiosis se asocia con anomalías en la estructura y la función del órgano infectado; sin embargo, el cómo las diferentes especies de *microsporidium* producen el daño no está lo suficientemente dilucidado. La infección del tracto

gastrointestinal es la forma más frecuente de presentación de la microsporidiosis, más del 90% es causada por la ingestión de esporas *Enterocytozoon bienewisi*, y el 10% restante se debe fundamentalmente a *Encephalitozoon intestinales*.⁽⁶⁾ Es probable que otras especies puedan causar infección gastrointestinal asintomática.

Se ha notificado la presencia de hepatitis granulomatosa secundaria a la infección por *Encephalitozoon cuniculi* en pacientes infectados por VIH.⁽³⁶⁾ La infección por *E. bienewisi* y *E. intestinalis* del tracto biliar puede resultar en colangitis esclerosante en pacientes SIDA. Esas observaciones sugieren que el epitelio biliar puede ser el reservorio para las recidivas de *E. bienewisi*, y quizás de otros microsporidios.⁽²⁾

La infección por *E. bienewisi* no produce enteritis activa ni ulceraciones pero si resulta en aplanamiento de las vellosidades e hiperplasia de las criptas. La carga parasitaria es superior a nivel del duodeno distal y yeyuno proximal y, aunque los microorganismos pueden ser hallados en el íleon, raramente se encuentran en colon. El germen se localiza en la región apical del enterocito y de las células epiteliales del tracto biliar y pancreático. Las esporas raramente se encuentran en la superficie basal o en la lámina propia. *E. bienewisi* raramente se disemina, a diferencia de *Encephalitozoonidae* que es común en lámina propia y diseminada a órganos viscerales.

La infección se asocia a incremento de linfocitos intraepiteliales y desestructuración del epitelio. En la punta de las vellosidades las células adquieren la forma de lágrimas como parte de un proceso de denudación que es característico de la infección por *E. bienewisi*. Las esporas de este germen son más pequeñas y más difíciles de encontrar en cortes de tejidos que las de *Encephalitozoon spp.* 1,0×1,5 µm y 1,2×2,2 µm respectivamente.

La infección se asocia con mal- absorción por disminución de la superficie mucosa y por inmadurez de las células epiteliales de las vellosidades. En pacientes SIDA y diarrea crónica secundaria a *E. bienewisi*, se ha descrito la presencia en materia fecal en concentraciones relativamente altas del Factor de Necrosis Tumoral-alfa, citocina proinflamatoria, implicada en el síndrome devastador de estos pacientes.⁽³⁷⁾

E. intestinalis es invasivo y las esporas comúnmente se hallan en el lado apical y basal del enterocito así como en células de la lámina propia, incluyendo fibroblastos, células endoteliales, y macrófagos, este patrón es propio de otros miembros del género *Encephalitozoon* y refleja la habilidad de estos para diseminarse a órganos viscerales después de la ingestión de sus esporas. La diseminación puede resultar en necrosis de aéreas intestinales, con manifestaciones clínicas que semejan un abdomen agudo. Histológicamente se demuestran aéreas de necrosis y erosión de la mucosa. Las esporas de *E. intestinalis* se detectan más fácilmente que las de *E. bienewisi* por su mayor tamaño, fuerte birrefringencia, y el color azulado que adquiere con coloración de hematoxilina y eosina, además son más numerosas en tejido.

Encephalitozoon cuniculi se ha relacionado con casos de peritonitis, en la necropsia se ha podido apreciar masa a nivel del *omentum* con necrosis focal, inflamación no granulomatosa, y la presencia de esporas de este *microsporidium*.

Manifestaciones Clínicas

Microsporidiosis en personas inmunocompetentes

Tanto *Enterocytozoon bieneusi* como *Encephalitozoon intestinalis* han sido asociados con diarreas acuosas auto- limitadas en adultos inmunocompetentes y en niños, particularmente entre personas que residen o viajan a países tropicales.

Microsporidiosis en pacientes inmunocomprometidos

En el caso de la infección en pacientes SIDA, *microsporidium* fue reconocido como patógeno oportunista causante de diarreas y síndrome de desgaste desde 1985. La diarrea crónica es la forma clínica más prevalente de enfermedad por microsporidio en el paciente VIH, es importante conocer que existe un incremento en el reconocimiento de formas diseminadas de microsporidiosis en el paciente infectado por VIH.

Diarrea, colangitis y colecistitis acalculosa.

Enterocytozoon bieneusi y *Encephalitozoon intestinalis* son causa de diarrea crónica y síndrome de desgaste, colangiopatía y colecistitis acalculosa en pacientes infectados por VIH o portadores de otro tipo de compromiso inmunológico, particularmente en pacientes con un conteo de linfocitos T por debajo de 50 células/mL.

Enterocytozoon bieneusi es considerado uno de los parásitos intestinales más importantes asociados a la infección por el virus del VIH, está presente en el 5-30% de las diarreas no explicadas por otra causa, las manifestaciones clínicas principales consisten en: diarreas acuosas sin sangre, anorexia, pérdida de peso, y edema. Algunos pacientes experimentan diarreas intermitentes, unos pocos excretan esporas de microsporidios en ausencia de diarrea. Las heces son líquidas o pastosas, la diarrea empeora con la ingestión de la mayoría de los alimentos, con frecuencia los pacientes reportan dolor abdominal o náuseas y vómitos.

Los exámenes de laboratorio y las manifestaciones clínicas aportan evidencias de mal- absorción intestinal. La diarrea es debilitante y la pérdida de peso conduce a caquexia, la cual es una causa importante o co- factor para la muerte, la tercera parte de los pacientes afectados de microsporidiosis intestinal presentan co- infección con otros patógenos intestinales. *E. bieneusi* ha sido detectado en el árbol biliar y en la vesícula biliar de pacientes afectados de colangitis y colecistitis acalculosa. Procederes imagenológicos muestran dilatación de las vías intrahepáticas y del conducto biliar común, irregularidades en la pared del conducto biliar y la vesícula biliar tales como engrosamiento y presencia de barro biliar.

Encephalitozoon intestinalis primariamente causa diarrea, posteriormente puede diseminarse en el tracto biliar causando colangitis y colecistitis, a diferencia del *E. bieneusi*, este microorganismo puede diseminarse sistémicamente, afectando riñón u otros órganos.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la microsporidiosis consiste en la detección microscópica de las esporas de los microsporidios en secreciones infectadas (principalmente heces) o en especímenes de tejido. La biopsia endoscópica no es más sensible que el examen de heces debido a las características en parche de la infección.

El laboratorio debe ser alertado del diagnóstico potencial, el examen rutinario de búsqueda de parásitos o huevos usualmente no detecta las esporas del *Microsporidium*. No existe sangre ni leucocitos fecales en la infección por

Microsporidium, cuando está presente alguno de estos elementos se debe sospechar la confección por otro microorganismo.

El examen de la heces bajo microscopio de luz es el método estándar para el diagnóstico de la microsporidiosis gastrointestinal, en las especies de microsporidios que se diseminan y afectan el riñón las esporas aparecen en la orina, lo que implica que ante la sospecha de esta entidad se debe tomar muestra de este fluido. Esto tiene implicaciones terapéuticas ya que los microsporidios que se diseminan como *Encephalitozoon* spp. son sensibles al albendazol, mientras que *E. bienewisi* es resistente. La identificación definitiva del *Microsporidium* causante de la infección se debe realizar mediante el examen ultraestructural utilizando el microscopio electrónico o a través de técnicas moleculares (polymerase chain reaction [PCR] específica de especie). Si el examen de heces es negativo en el contexto de diarrea crónica (más de 2 meses de evolución), se debe realizar endoscopia. ⁽³⁸⁾

La demostración a través del microscopio de luz se logra con métodos de tinción que generan contraste diferencial entre las esporas del microorganismo y las células y detritus presentes en las muestras clínicas. Se debe utilizar magnificación de 60× a 100×, ya que el tamaño de las esporas es de 1 a 3 μm, los colorantes utilizados selectivamente para microsporidios en heces y otros fluidos corporales es el Chromotrope 2R, Calcofluor blanco (fluorescent brightener 28), y Uvitex 2B. Estos colorantes se unen a la pared quitinosa de la espora. Las dos tinciones más utilizadas incluyen la que utilizan chromotrope, que es más específica ⁽³⁸⁾ y la que utiliza agentes quimiofluorescentes, que es más sensible pero suele producir resultados falsos positivos, por lo que se recomienda pesquisar los especímenes clínicos con agentes quimiofluorescentes y confirmar los resultados con colorantes chromotrope.

La diferencia entre el tamaño de las esporas de *Enterocytozoon* y *Encephalitozoon* spp, permiten establecer un diagnóstico diferencial tentativo entre los géneros. Pero este debe confirmarse mediante microscopia electrónica o mediante técnicas de biología molecular. La utilización de técnicas de inmunofluorescencia para el diagnóstico de *Encephalitozoon* spp es promisorio pero no está disponible en la actualidad, la utilización de anticuerpos policlonales generan reacción cruzada con levaduras y bacterias, la sensibilidad de la técnica es baja. Existen anticuerpos monoclonales contra *Encephalitozoon* spp y contra esporas de *Enterocytozoon bienewisi* que pueden ser de más utilidad.

Entre los pacientes VIH que sufren de diarreas crónicas el examen de heces es tan sensible como la endoscopia para identificar todos los patógenos causales excepto *Leishmania* y *citomegalovirus*. La identificación de microsporidios en secciones de tejido a través de técnicas rutinarias con tinción de hematoxilina y eosina, solo es posible de ser realizada por patólogos altamente experimentados, se prefieren tinciones como la de tinción de Gram hística como Brown- Brenn o Brown- Hopps, realizadas en secciones de tejidos embebidas en parafina así como tinciones de plata (Warthin-Starry stain), o técnicas tintúrales basadas en chromotrope 2R.

La biopsia debe ser considerada en todos los pacientes con diarreas crónicas de más de 2 meses de duración y examen de heces y orina negativos. En este grupo de pacientes la endoscopia demuestra el *Microsporidium* en el 30% de los individuos. Si el *Microsporidium* invade la lámina propia se deben repetir los exámenes de orina ya que el *Encephalitozoon* spp. es el agente causal más probable.

Debido al incremento de reportes de microsporidiosis entre individuos relativamente inmunocompetentes, ha crecido el esfuerzo en desarrollar métodos serológicos de diagnóstico, con el objetivo de detectar infecciones subclínicas en

individuos que pueden transmitir gérmenes a pacientes de riesgo. Mediante la serología también se puede detectar quien está en riesgo de reactivación de infección, bajo condiciones de inmunocompromiso.

El microsporidio en la actualidad probablemente es sub-diagnosticado, debido a su pequeña talla y a la experticia requerida por el microscopista en el diagnóstico de laboratorio, en las muestras clínicas sospechosas de microsporidios se encuentra con frecuencia inhibidores del PCR que pueden confundir la interpretación de los resultados y además la microsporidiosis no se incluye de manera rutinaria en el diagnóstico diferencial de la diarrea, las muestras de orina no son evaluadas para microsporidios como causa potencial de infección sistémica.

Tratamiento Preventivo

Dado que las fuentes de infección humana por microsporidios son aun inciertas, estrategias certeras para prevenir la enfermedad están aún por definirse.

La higiene personal es probablemente el factor más importante en este sentido, hervir el agua y/o beber agua embotellada es de extrema utilidad en pacientes inmunocomprometidos. No existen vacunas disponibles contra *Microsporidium*, ni un agente antimicrobiano profiláctico específico para estos gérmenes. En el hospedero inmunocomprometido la profilaxis más eficaz es restaurar la función inmune.

Tratamiento curativo

La infección por microsporidio, como se ha señalado anteriormente, a menudo ocurre en pacientes comprometidos inmunológicamente, particularmente en pacientes infectados por VIH y concentraciones de linfocitos T CD4 + por debajo de 50/mL. Estudios clínicos demuestran que la TARVAE, al restaurar la respuesta inmune induce la eliminación del microorganismo y la normalización de la arquitectura intestinal. Estas observaciones sugieren que parte del tratamiento primario de la microsporidiosis en pacientes portadores SIDA es la indicación de una TARVAE efectiva. No se reporta síndrome de reconstitución inmune con TARVAE y microsporidiosis ⁽³⁹⁾.

Albendazol, un inhibidor de la tubulina, es efectivo contra la mayoría de los microsporidios particularmente en la infección por *Encephalitozoon SPP*, pero solo muestra una modesta eficacia contra *E. bienesi*. La duración de la terapia depende del estatus inmune del hospedero y de la condición de la infección en particular si esta es diseminada o localizada. En pacientes con compromiso inmune e infección diseminada, el tratamiento usual es albendazol 400 mg dos veces al día por 4 semanas, en ocasiones es necesario mantener el tratamiento hasta que la concentración de linfocitos T CD4+ supere las 200 células/mL por más de 6 meses después de iniciada la TARVAE. Los pacientes competentes desde el punto de vista inmune pueden recibir tratamiento por cortos periodos de tiempo y en ocasiones resolver la infección espontáneamente sin necesidad de tratamiento.

Existen reportes señalando que la utilización de dosis de albendazol a 15 mg/kg/día por 7 días acorta el periodo diarreico y aceleran la mejoría clínica en general, cuando se utiliza en niños inmunocompetentes. ⁽⁴⁰⁾

Debido a la falta de actividad del albendazol frente a *E. bienesi*, se han utilizado otros muchos agentes con efectividad variable que incluyen metronidazol, azitromicina, doxiciclina, atovacuona, talidomida, furazolidona, nitazoxanida, itraconazol y paromomicina. La utilización de nitazoxanida muestra mejoría clínica

administrada con alimentos a la dosis de 1000 mg 2 veces al día por 60 días, es menos efectiva con bajos conteos de CD4.

Fumagillin, es un antibiótico derivado del hongo *Aspergillus fumigates*, la droga se aisló en 1949. En humanos, este medicamento fue utilizado para el tratamiento de la amebiosis intestinal hace más de 40 años. El medicamento se une selectivamente y de manera covalente a metaloproteasa metionina aminopeptidasa tipo 2. La actividad de esta enzima es esencial para la supervivencia de las células eucariotas, ella elimina una metionina terminal de la proteína, lo cual es indispensable para su función y modificación post-traduccion. Fumagillin sistémica ha mostrado beneficios en el tratamiento de la infección por *E. bienewisi* en pacientes VIH positivos la dosis recomendada es de 60 mg/día por 14 días, esta droga también se ha utilizado con éxito en pacientes portadores de compromiso inmune diferentes al ocasionado por el VIH. Fumagillin es medulotóxico y este efecto es dosis dependiente, por tal motivo la utilización de la misma por vía sistémica está limitada. Un análogo de la fumagillin, TNP-470, es menos tóxico por lo que este pudiera ser una mejor opción. Otros agentes como poliaminas y fluoroquinolonas se han utilizado pero no existen evidencias que justifiquen su efectividad ⁽⁴¹⁾.

La deshidratación, la malnutrición, y el desgaste, deben ser tratados con apoyo de fluidos, suplemento nutricional. Los agentes antiperistálticos pueden ser usados para controlar la diarrea.

CONCLUSIONES

Las nuevas evidencias surgidas como consecuencia del proceso investigativo a escala global han determinado cambios en la forma que se diagnostica, maneja y trata los pacientes con microsporidiosis gastrointestinal. La actualización continua y la investigación basada en situaciones diarias permitirán una mejor atención a los usuarios del sector salud y mantener el proceso de educación continuada de los profesionales en todos los niveles de atención.

Agradecimientos al alumno Alejandro Noda Pulido.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anane S, Attouchi H. Microsporidiosis: epidemiology, clinical data and therapy. *Gastroenterol Clin Biol*. 2010; 34(8-9):450- 64. Citado en PubMed; PMID: 20702053.
2. Didier ES, Weiss LM. Microsporidiosis: current status. *Curr Opin Infect Dis*. 2006; 19(5): 485- 92. Citado en PubMed; PMID: 16940873
3. Nägeli K W. Ueber die neue krankheit der Seidenraupe und verwandte organismen. *Bot Z*. 1857; 15:760- 61.
4. Matsubayashi H, Koike T, Mikata T, Takei H, Hagiwara S. A case of *Encephalitozoon*-like body infection in man. *Arch Pathol*. 1959; 67(2):181-87. Citado en PubMed; PMID: 13616827

5. Dyer PS. Evolutionary Biology: Microsporidia Sex- A Missing Link to Fungi. *Current Biology*. 2008; 18(21): R1012- 4. Citado en PubMed; PMID: 19000798.
6. Viriyavejakul P, Nintasen R, Punsawad C, Chaisri U, Punpoowong B, Riganti M. High prevalence of Microsporidium infection in HIV-infected patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2009; 40(2):223- 8. Citado en PubMed; PMID: 19323005.
7. Sangit VA, Murthy SI, Garg P. Microsporidial stromal keratitis successfully treated with medical therapy: a case report. *Cornea*. 2011; 30(11):1264- 66. Citado en PubMed; PMID: 21926563.
8. Rivero LR, Fernández FA, Robertson LJ. Cuban parasitology in review: a revolutionary triumph. *Trends Parasitol*. 2008; 24(10):440- 48. Citado en PubMed; PMID: 18723396
9. Escobedo AA, Núñez FA. Prevalence of intestinal parasites in Cuban acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients. *Acta Trop*. 1999; 72(1):125- 30. Citado en PubMed; PMID: 9924968.
10. Didier ES, Weiss LM. Microsporidiosis: not just in AIDS patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2011; 24(5):490- 95. Citado en PubMed; PMID: 21844802. .
11. Anane S, Attouchi H, Kaouech E, Belhadj S, Ben Chaabane T, Ben Abdallah N, et al. Epidemiological and clinical characteristics of intestinal microsporidiosis. *Sante*. 2010; 20(1):21- 9. Citado en PubMed; PMID: 20483704.
12. Sak B, Kváč M, Kučerová Z, Květoňová D, Saková K. Latent microsporidial infection in immunocompetent individuals- a longitudinal study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011; 5(5):e1162. Citado en PubMed; PMID: 21629721.
13. Gaafar MR. Evaluation of the co-agglutination test in diagnosis of experimental microsporidiosis. *Exp Parasitol*. 2011; 128(1):18- 25. Citado en PubMed; PMID: 21296078.
14. Slamovits CH, Fast NM, Law JS, Keeling PJ. Genome Compaction and Stability in Microsporidian Intracellular Parasites. *Current Biology*. 2004; 14(10): 891-6. Citado en PubMed; PMID: 15186746.
15. Stajich JE, Berbee ML, Blackwell M, Hibbett DS, James TY, Spatafora JW, et al. The Fungi *Curr Biol* 2009; 19 (18):R840- 5. Citado en PubMed; PMID: 19788875.
16. Keeling PJ. Congruent evidence from alpha-tubulin and beta-tubulin gene phylogenies for a zygomycete origin of microsporidia. *Fungal Genet Biol*. 2003; 38(3):298-309. Citado en PubMed; PMID: 12684019.
17. Sokolova OI, Demyanov AV, Bowers LC, Didier ES, Yakovlev AV, Skarlato SO, et al. Emerging microsporidian infections in Russian HIV-infected patients. *J Clin Microbiol*. 2011; 49(6):2102- 08. Citado en PubMed; PMID: 21450962.
18. De Jong JC, McCormack BJ, Smirnoff N, Talbot NJ. Glycerol generates turgor in rice blast. *Nature [Internet]*. 1997[citado 12 Dic 2012];389(6648): 244- 45. Disponible en: <http://www.nature.com/nature/journal/v389/n6648/abs/389244a0.html>.

19. Delbac F, Peuvél I, Méténier G, Peyretailade E, Vivarès CP. Microsporidian invasion apparatus: identification of a novel polar tube protein and evidence for clustering of ptp1 and ptp2 genes in three *Encephalitozoon* species. *Infect Immun.* 2001; 69(20):1016-24. Citado en PubMed; PMID: 11159998.
20. Peuvél I, Peyret P, Méténier G, Vivarès CP, Delbac F. The microsporidian polar tube: evidence for a third polar tube protein (PTP3) in *Encephalitozoon cuniculi*. *Mol Biochem Parasitol* 2002; 122(1):69-80. Citado en PubMed; PMID: 1207677.
21. Cali A, Weiss LM, Takvorian PM. *Brachiola algerae* spore membrane systems, their activity during extrusion, and a new structural entity, the multilayered interlaced network, associated with the polar tube and the sporoplasm. *J Eukaryot Microbiol.* 2002; 49(2):164-74. Citado en PubMed; PMID: 12043963.
22. Ghosh K, Cappiello CD, McBride SM, Occi JL, Cali A, Takvorian PM, *et al.* Functional characterization of a putative aquaporin from *Encephalitozoon cuniculi*, a microsporidia pathogenic to humans. *Int J Parasitol.* 2006; 36(1):57- 62. Citado en PubMed; PMID: 16197948.
23. Findley AM, Weidner EH, Carman KR, Xu Z, Godbar JS. Role of the posterior vacuole in *Spraguea lophii* (Microsporidia) spore hatching. *Folia Parasitol.* 2005; 52(1-2):111- 7. Citado en PubMed; PMID: 16004370.
24. Xu Y, Takvorian P, Cali A, Weiss LM. Lectin binding of the major polar tube protein (PTP1) and its role in invasion. *J Eukaryot Microbiol.* 2003; 50: Suppl. 600-01. Citado en PubMed; PMID: 14736177.
25. Southern TR, Jolly CE, Lester ME, Hayman JR. Identification of a microsporidia protein potentially involved in spore adherence to host cells. *J Eukaryot Microbiol.* 2006; 53 (Suppl.1): S68- 9. Citado en PubMed; PMID: 17169071.
26. Furuya K, Omura M, Kudo S, Sugiura W, Azuma H. Recognition profiles of microsporidian *Encephalitozoon cuniculi* polar tube protein 1 with human immunoglobulin M antibodies. *Parasite Immunol.* 2008; 30(1):13- 21. Citado en PubMed; PMID:18086012.
27. Khan IA, Didier ES. Insights into the immune responses to microsporidia. In: Lindsay DS, Weiss LM, editors *World Class Parasites. Vol. 9. Toxoplasma, sarcocystis, and microsporidia.* Boston, MA: Kluwer Academic Publishers 2004, pp. 135-57.
28. Contreas CN, Berlin OG, Speck CE, Pandhumas SS, Lariviere MJ, Fu C. Modification of the clinical course of intestinal microsporidiosis in acquired immunodeficiency syndrome patients by immune status and anti-human immunodeficiency virus therapy. *Am J Trop Med Hyg.* 1998; 58(5):555-8. Citado en PubMed; PMID: 9598440.
29. Goguel J, Katlama C, Sarfati C, Maslo C, Leport C, Molina JM. Remission of AIDS-associated intestinal microsporidiosis with highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 1997; 11(13):1658-9. Citado en PubMed; PMID: 9365777.
30. Franzen C, Hartmann P, Salzberger B. Cytokine and nitric oxide responses of monocyte-derived human macrophages to microsporidian spores. *Exp Parasitol.* 2005; 109(1):1- 6. Citado en PubMed; PMID: 15639133.

31. Salat J, Sak B, Le T, Kopecky J. Susceptibility of IFN-gamma or IL-12 knock-out and SCID mice to infection with two microsporidian species, *Encephalitozoon cuniculi* and *E. intestinalis*. *Folia Parasitol* 2004; 51(4):275- 82. Citado en PubMed; PMID: 15729937.
32. Morpeth SC, Thielman NM. Diarrhea in patients with AIDS. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2006; 9(1):23-37. Citado en PubMed; PMID:1642331.
33. Wichro E, Hoelzl D, Krause R, Bertha G, Reinthaler, Wenisch C. Microsporidiosis in travel-associated chronic diarrhea in immune-competent patients. *Am J Trop Med Hyg*. 2005; 73(2):285-7. Citado en PubMed; PMID: 16103591.
34. Tumwine JK, Kekitiinwa A, Bakeera Kitaka S, Ndeezi G, Downing R, Feng X, et al. Cryptosporidiosis and microsporidiosis in Ugandan children with persistent diarrhea with and without concurrent infection with the human immunodeficiency virus. *Am J Trop Med Hyg*. 2005; 73(5):921- 925. Citado en PubMed; PMID: 16282304.
35. Chabchoub N, Abdelmalek R, Mellouli F, Kanoun F, Thellier M, Bouratbine A, et al. Genetic identification of intestinal microsporidia species in immunocompromised patients in Tunisia. *Am J Trop Med Hyg*. 2009; 80(1):24-27. Citado en PubMed; PMID: 19141834.
36. Terada S, Reddy KR, Jeffers LJ, Cali A, Schiff ER. Microsporidan hepatitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1987; 107(1):61- 62. Citado en PubMed; PMID: 3109297.
37. Cegielski JP, Ortega YR, McKee S, Madden JF, Gaido L, Schwartz DA, et al. *Cryptosporidium*, enterocytozoon, and cyclospora infections in pediatric and adult patients with diarrhea in Tanzania. *Clin Infect Dis*. 1999; 28(2): 314-21. Citado en PubMed; PMID: 10064250.
38. Garcia LS. Laboratory identification of the microsporidia. *J Clin Microbiol*.2002; 40(6):1892- 901. Citado en PubMed; PMID: 12037040.
39. Tremoulet AH, Avila-Aguero ML, París MM, , Canas-Coto A, Ulloa-Gutierrez R, I. Albendazole therapy for *Microsporidium* diarrhea in immunocompetent Costa Rican children. *Pediatr Infect Dis. J* 2004; 23(10):915-8. Citado en PubMed; PMID: 15602190.
40. Bicart-Sée A, Massip P, Linas MD, Detry A. Successful treatment with nitazoxanide of *Enterocytozoon bienewsi* microsporidiosis in a patient with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44(1):167-8. Citado en PubMed; PMID: 10602740.
41. Molina JM, Tourneur M, Sarfati C, Chevret S, De Gouvello A, Gobert JG, et al. *Fumagillin* treatment of intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med*. 2002; 346(25):1963-9. Citado en PubMed; PMID: 12075057.

Recibido: 25 de enero de 2013.
Aprobado: 14 de febrero de 2013.

Amauri L Noda Albelo. Hospital Pediátrico "Eliseo Noel Caamaño". Santa Isabel y América. Matanzas, Cuba. Teléfono: (53) (45) 247012
e- mail: amaury.nmtz@infomed.sld.cu

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Noda Albelo AL, Cañete R, Brito Pérez K . Microsporidiosis gastrointestinal: una actualización. Rev Méd Electrón [Internet]. 2013 Marz-Abr [citado: fecha de acceso]; 35(2). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202013/vol2%202013/tema08.htm>