

Strongyloides stercoralis: ***Hallazgos Histopatológicos en*** ***Mucosa Duodenal 1999-2005***

Arévalo Suarez F.* , Cerrillo Sánchez G.**

RESUMEN

Estrongiloidiasis es una parasitosis cuya presentación endoscópica e histológica es muy variada, se localiza principalmente en duodeno donde la larva madura a adulto hembra e induce varios patrones de reacción inflamatoria . Se revisaron todos las láminas histológicas con diagnóstico de estrongiloidiasis duodenal , y la descripción del reporte endoscópico durante un período de 6 años (enero 1999 a noviembre 2005). Los patrones endoscópicos más frecuentemente descritos fueron pliegues engrosados y de aspecto nodular, se encontró duodenitis severa (según la clasificación de Jenkins) en 57% de los casos, y atrofia de las vellosidades en todos los casos, la mayoría calificada de grado 4 (según la clasificación Drutt), las células plasmáticas no disminuyeron en las duodenitis severas, a diferencia de lo observado en duodenitis péptica. Nuestros hallazgos reflejan un mayor compromiso de nuestros pacientes que la reportada en la literatura revisada. Planteamos estudiar la relación entre células plasmáticas, atrofia de vellosidades, duodenitis severa y estrongiloidiasis.

PALABRAS CLAVES: strongyloides stercoralis, duodenitis, atrofia de vellosidades, células plasmáticas, hallazgos endoscópicos.

SUMMARY

Strongyloidiasis is a parasitosis, which endoscopic and histopathologic presentations are very varied. It is mainly found in the duodenum, where the larva matures into adult female and induces varied patterns of inflammatory reactions. All histological slides with diagnosis of duodenal strongyloidiasis, and the description of the endoscopy report for a six year period (January 1999- November 2005), were reviewed. The most frequent endoscopic findings were swollen foldings of nodular aspect Severe duodenitis (according to the Jenkins classification) was found in 57% of the cases, and villi atrophy was found in all cases, most of them Grade 4 (according to the Drutt classification). Plasma cells did not decrease in severe duodenitis, unlike those reported on peptic duodenitis. Our findings show greater commitment by our patients than those reported in the revised literature. We propose to study the relation between plasma cells, villi atrophy, severe duodenitis and strongyloides.

KEYWORDS: Strongyloides stercoralis, duodenitis, villi atrophy, plasma cell, endoscopic findings.

* Médico Residente 2º año. Servicio de Anatomía Patológica.. Hospital Nacional Dos de Mayo.

** Médico Asistente. Jefe del servicio de Anatomía Patológica.Hospital Nacional Dos Mayo

INTRODUCCIÓN

Strongyloides stercoralis es un nemátodo intestinal relativamente común en regiones tropicales y subtropicales como la nuestra⁽¹⁾. Strongyloides es el único entre los parásitos nematodos conocidos capaz de permanecer décadas en el organismo humano, creando un estado de autoinfección crónica, condición que en pacientes inmunosuprimidos puede desencadenar el conocido Síndrome de Hiperinfección^(2,3,4,5), fenómeno de gravedad considerable, porque su tasa de mortalidad alcanza cifras de hasta 80%^(2,6). Recientes trabajos han demostrado asociación entre el desarrollo de este síndrome y fracaso en el tratamiento en pacientes infectados con HTLV-1, estas publicaciones señalan que algunos pacientes afectados con HTLV-1, producen niveles elevados de INF- γ y niveles séricos disminuidos de IL4 y consecuentemente de IgE lo que hace posible una enfermedad más severa y la aparición de este síndrome^(7,8,9,10).

La larva desarrolla su estado adulto en la mucosa intestinal de duodeno y yeyuno, la hembra adulta produce por partenogénesis alrededor de 12 huevos diarios, que luego eclosionan a larvas rhabditoides; por eso en la mucosa intestinal sólo encontramos hembras adultas, larvas rhabditoides, huevos y muy raramente larvas filariformes y nunca machos adultos^(2,3,4,5,6). Los cambios histopatológicos que causa en la mucosa intestinal fueron descritos en 1962 por De Paola y revisados posteriormente por Genta y Caymmi-Gomes, ellos propusieron la subdivisión de las lesiones intestinales en enteritis catarral, enteritis edematosa y enteritis ulcerativa según el tipo de infiltrado inflamatorio, la atrofia de vellosidades y la presencia de úlcera⁽¹¹⁾, actualmente no existen muchos trabajos publicados sobre los cambios histopatológicos y menos específicamente sobre el duodeno en la infección por este parásito, la mayoría se limita a reportes de casos aislados y describen muy superficialmente los hallazgos histológicos.

El objetivo de este estudio es describir los cambios histopatológicos producidos en mucosa duodenal por Strongyloides stercoralis en nuestros casos, además de relacionar estos hallazgos con la información clínica endoscópica que contamos en los registros de nuestro servicio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Todas las biopsias duodenales cuyo diagnóstico fuera reportado como estrongiloidiasis durante el periodo 2000 a 2005 en el Hospital Nacional Dos de Mayo fueron revisadas retrospectivamente. Se excluyeron del estudio aquellos casos con información incompleta. Las láminas histológicas, coloreadas en hematoxilina eosina, se obtuvieron del archivo de nuestro servicio, la información clínica se completó con las solicitudes para estudio histológico que nos son enviadas por el servicio de gastroenterología de nuestro hospital. Se definió como caso de estrongiloidiasis a toda biopsia duodenal que mostrara a la microscopía la presencia de larvas rhabditoides, huevos, o cortes del adulto hembra de Strongyloides stercoralis. Se trabajó con las siguientes variables: edad, sexo, localización duodenal endoscópica, apariencia endoscópica, atrofia de

vellosidades, duodenitis. La localización duodenal endoscópica se categorizó en primera, segunda, tercera y cuarta porción anatómica. La apariencia endoscópica se categorizó en pliegues engrosados, granular, nodular y pérdida de pliegues. La graduación histológica de duodenitis fue hecha siguiendo la clasificación que propone Jenkins⁽¹²⁾ para duodenitis péptica. Mucosa normal, duodenitis leve: respuesta plasmocitaria apreciable, infiltración polimorfonuclear intraepitelial, metaplasia gástrica y edema; duodenitis severa: infiltración de polimorfonucleares apreciable, disminución de células plasmáticas, y atrofia vellositaria. No usamos la clasificación de De Paola por ser una clasificación que incluye criterios macroscópicos y microscópicos y no es específica para duodeno sino entérica en general. Atrofia de vellosidades fue definida como la relación vellosidad / cripta menor o igual a 2,5., la graduación de la atrofia fue hecha siguiendo el modelo que proponen los doctores Cueto y Drutt⁽¹³⁾ para graduar la atrofia vellositaria duodenal en enfermedad celiaca, así:

Mucosa normal: V/C ratio, >2.5
 Atrofia Grado 1 : V/C ratio, 2.5-2
 Atrofia Grado 2: V/C ratio, 1-2
 Atrofia Grado 3 : V/C ratio, 1-0.5
 Atrofia Grado 4: V/C ratio, <0.5

También describimos el tipo de célula inflamatoria predominante: polimorfonuclear, célula plasmática, eosinófilo, linfocito o histiocito.

RESULTADOS

Encontramos 11 casos. Tres casos no fueron incluidos por información incompleta. La media y mediana de la edad fueron 42 y 45 años respectivamente, el sexo masculino fue el que predominó en este estudio, con un total de 8 (78%) sobre 11 casos; las lesiones descritas en la endoscopia fueron variadas, las agrupamos en 4 patrones básicos: pliegues engrosados, mucosa nodular, mucosa granular y pérdida de pliegues. Algunas se presentaron juntas, por ejemplo el patrón granular y nodular fueron descritos juntos en 2 casos, no hubo mucha diferencia entre la frecuencia de presentación de cada tipo de lesión, los porcentajes se detallan en la tabla 1. El segundo segmento duodenal fue descrito como más comprometido en 9 de 11 casos.

Tabla 1.-Aspecto endoscópico en Estrongiloidiasis, 1999-2005. HNDM.

LESION	ENDOSCÓPICA	NÚMERO	%
PLIEGUES	ENGROSADOS	4	36.4
GRANULAR		3	27.2
NODULAR		4	36.4
PÉRDIDA	PLIEGUES	2	18.1
TOTAL		11	100

Atrofia de vellosidades fue identificada en todos los casos, 9 de 11 casos, presentaron atrofia grado 4; curiosamente los casos que presentaron atrofia menos severa fueron aquellos que tuvieron las edades extremas del grupo: 18 y 64 años. Se reportaron 4 casos como duodenitis severa (36%), y

7 casos como duodenitis leve; los severos fueron descritos endoscópicamente como afelpado nodular; pliegues engrosados; nodulaciones blanquecinas y nodular estenosante. La

atrofia grado 4 estuvo presente en aprox.71% de los casos con duodenitis leve y 100% de casos con duodenitis severa.

Tabla 2 HALLAZGOS HISTOLÓGICOS ENDOSCÓPICOS

C A S O	Sex	Edad	Aspecto Endoscópico	Grado atrofia vellosidad	Infiltrado	Grado Duodenitis
99-2931	M	34	Mucosa granular	2	PLASM	2
99-5256	F	18	Granular, pliegues engrosados eritematosos	4	PLASM	2
00-3644	M	24	Afelpado, nodular, lesión tipo ulcerativo superficial	4	PMN	3
01-2510	F	50	Nodular estenosante	4	PMN	3
01-5507	M	64	Pliegues engrosados	3	EOSINO	2
01-8352	M	52	Pliegues engrosados	4	PMN	3
03-5574	M	46	Congestivo, eritematos	4	EOSINO	2
03-6518	M	64	Nodulaciones blanquecinas múltiples	4	PMN/EOS	3
04-4213	M	45	Pliegues engrosados, punteado peteual.	4	PLASM.	2
05-203	M	32	Pérdida de pliegues	4	PLASM.	2
05-2730	F	35	Granular, nodular y pérdida de pliegues	4	PLASM.	2

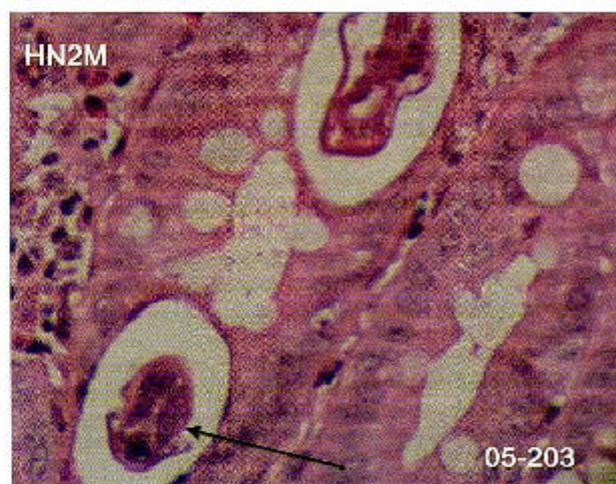
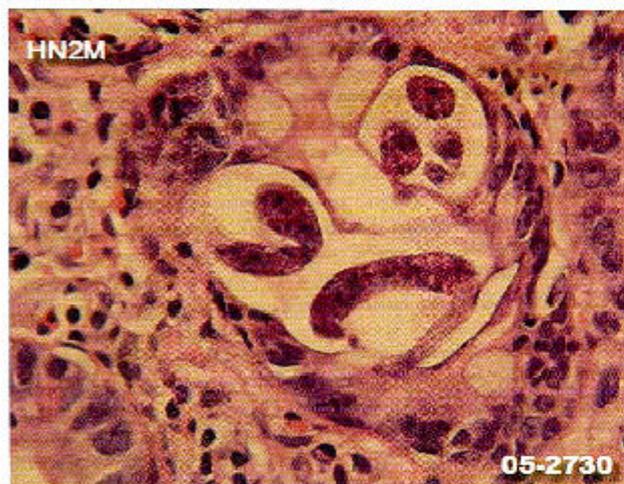
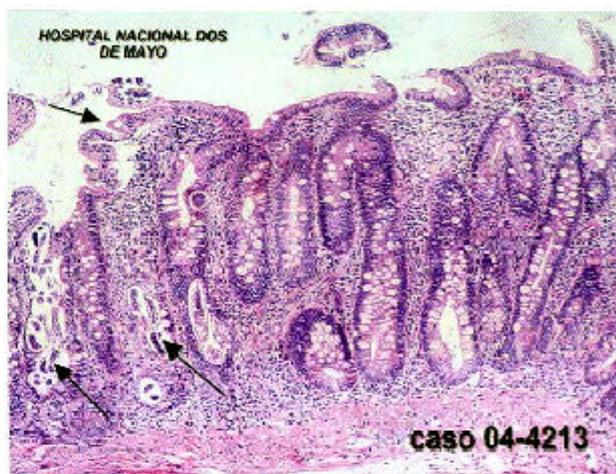
Célula inflamatoria predominante del cuadro: Plasm: células plasmáticas; PMN: polimorfonucleares, eosino: eosinófilos Grado de duodenitis: 2: leve, 3: severa

DISCUSIÓN

La proporción de varones fue mayor que la de mujeres (8/11). La infección por *S. stercoralis* es conocida tradicionalmente por afectar principalmente a la población joven y a varones, por tener ellos mayor riesgo de exposición, tal es así que los primeros reportes de infección por *Strongyloides* fueron hechos en soldados franceses provenientes del sudeste asiático en 1876.^(14,15) Sin embargo, sabemos que el Hospital Dos de Mayo es tradicionalmente conocido por atender pacientes en su mayoría varones, por lo que hay cierto sesgo de género.

Se han descrito variadas formas de presentación endoscópica duodenal de *Strongyloides Stercoralis*, pero la mayoría de ellos en presentación de casos únicos^(16,17) estos reportan nodularidad de la mucosa, edema friable, mucosa necrótica⁽¹⁸⁾ y ulcerada sugerente de malignidad e incluso masas obstructivas.⁽¹⁹⁾ Thompson et al, en una serie de casos reportados en la Universidad de Alabama, U.S.A, describió como hallazgos más frecuentes en duodeno: edema, decoloración marrón de la mucosa, manchas eritematosas, y hemorragias subepiteliales.⁽²⁰⁾ En nuestro reporte no encontramos lesiones semejantes, descritas por el endoscopista, en cambio se reportaron diversas descripciones que hemos sintetizado en 4 patrones básicos: pliegues engrosados, pérdida de pliegues, superficie nodular y granular, creemos que estas descripciones macroscópicas implican un compromiso mayor de la mucosa que la reportada por el grupo de Alabama. En la clasificación de De Paola estos 4 patrones serían catalogados como enteritis edematosa.

La atrofia de vellosidades es un fenómeno generalmente reversible observado en varios procesos inflamatorios en duodeno, como por ejemplo la enfermedad celíaca⁽²¹⁾. Para comprobar la participación de mediadores inflamatorios en generar atrofia, Garside et al de la Universidad de Glasgow, administró FNT- α a un grupo de ratones, encontrando que pequeñas dosis pueden inducir apoptosis del enterocito, y luego atrofia de las vellosidades⁽²²⁾, lo mismo fue corroborado por Stuber y col. en ratones transplantados⁽²³⁾. La mayoría de nuestros casos presentaron atrofia grado 4, es decir vellosidades totalmente planas. En el estudio presentado por Thompson y col. solo uno de sus 6 casos presentó atrofia; creemos que el mayor compromiso vellositario en nuestros casos obedece a diferencias de tipo poblacional, considerando que la mayoría de nuestros pacientes demoran en buscar atención médica, la atrofia severa observada estaría en relación a un mayor tiempo de exposición y sobreinfección del huésped por este parásito, y por lo tanto a un estímulo permanente de las vellosidades duodenales a mediadores inflamatorios como por ejemplo el FNT- α . Se ha dicho que son justamente estos mediadores inflamatorios celulares y humorales los que mantienen el tamaño de la población larvaria y evitan su conversión a estado filariforme⁽⁵⁾. Encontramos siempre células plasmáticas alrededor de las vellosidades atróficas, tanto en duodenitis severa como en duodenitis leve. Coutinho y col. encontraron en mucosas duodenales infectadas por *Strongyloides*, presencia de células plasmáticas inmunopositivas para Ig A, tanto en pacientes con síntomas leves como con síntomas severos.⁽²⁴⁾ Desconocemos cual es la relación entre células plasmáticas y atrofia de vellosidades.



Figuras 01-2510 Se observa larvas rabditoides dentro de una cripta duodenal, rodeados de células plasmáticas. (HE 400x). 04-4213 Se observa la atrofia duodenal de grado 4, las flechas señalan larvas rabditoides y la flecha superior la atrofia (100x). 05-2730 Larvas rabditoides rodeadas dentro de una cripta rodeadas de células plasmáticas y de algunos eosinófilos (HE 400x). 05-203. La flecha señala un adulto hembra cortada tangencialmente, se la puede reconocer por su esófago colapsado y su sistema reproductor cargado de huevos (HE 400x).

Jenkins et al. define duodenitis severa como una respuesta predominantemente neutrofílica, atrofia vellositaria y disminución de células plasmáticas, menciona que las células plasmáticas disminuyen con la aparición de úlceras, encontramos 4 casos de duodenitis severa según esta clasificación (2 casos con úlcera microscópica), y en ambos las células predominantes fueron los polimorfonucleares; pero no observamos una disminución importante de las células plasmáticas, teniendo en cuenta que la clasificación de Jenkins ha sido creada principalmente para duodenitis péptica, creemos que la persistencia de células plasmáticas se debe a sus probables cambios estructurales antigénicos⁽⁵⁾ que estimularían constantemente la generación de células plasmáticas.

En conclusión los hallazgos histológicos hallados fueron atrofia severa grado 4, en 9 de 11 casos, mayor a lo esperado y un infiltrado inflamatorio variado que incluyó polimorfonucleares, eosinófilos, linfocitos, algunos macrófagos, y células plasmáticas, estas últimas estuvieron presentes en todos los casos no disminuyeron con la presencia de polimorfonucleares.

BIBLIOGRAFÍA

1. GENTA RM. Global Prevalence of strongyloidiasis: Critical Review with Epidemiologic Insights into the Prevention of Disseminated Disease. *Rev infect Dis* 1989; 11: 755-757
2. MURRAY P, ROSENTHAL KS, KOBAYASI GS, PFALLERMA. *Medical Microbiology*, 4ed; Barcelona: Mosby, 2002.
3. HARRISON, FAUCI, BRAUNWALD, ISSELBACHER, WILSON. *Harrison Principios de Medicina Interna*, 14 ed; Madrid: Mc Graw Hill, 1998, pag 1387-1388.
4. YAMADA T, ALPERS D, LAINE L, OWYANG C, *Textbook of Gastroenterology*, 3ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
5. VILDÓSOLA H. *Estrongyloidiasis Rev Gastroenterol Perú* 1997; 17 Sup 1.

6. SAUCA S, BARRUFET B , BESA B , RODRÍGUEZ. Hiperinfección por *Strongyloides Stercoralis* en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *An Med Interna* 2005 ; 22 : 139-141.
7. PORTO A, OLIVEIRA F, NEVA F , ORGE G y col. Influence of human T-cell lymphocytotropic virus type I Infection on serologic and skin tests for strongyloidiasis. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 610-613.
8. SATOH M, TOMA H, TAKARA M, SHIROMA Y et al. Reduced efficacy of treatment of strongyloidiasis in HTLV-1 carriers related to enhanced expression of IFN-g and TGF-b1. *Clin Exp Immunol* 2002; 127: 354-359.
9. G NEVA F , OLIVEIRA JFILHO, GAM A, THOMPSON R, FREITAS V, MELO A, CARVALHO. Interferon-And Interleukin-4 Responses InRelation ToSerum Ige Levels In Persons Infected With Human T Lymphotropic Virus Type IAnd *Strongyloides Stercoralis*. *J Infect Dis* 1998 Dec;178(6):1856-9.
10. GOTUZZO E, TERASHIMA A, ALVAREZ H, TELLO R, y col. *Strongyloides Stercoralis* Hyperinfection associated with Human T cell Lymphotropic virus type-1 infection in Perú. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60: 146-149.
11. CONNOR DH, CHANDLER FW, SWARTZ DA, MANZ HJ, LACK EF. *Pathology of Infectious disease*. 1st ed. London. Ed Appleton & Lange . 1997.
12. JENKINS D, GOODALLA, GILLET, SCOTT BB. *Journal of Clinical Pathology* 1985; 38:1119-1126.
13. DRUT, R RÚA, EDUARDO CUETO. Patchy Duodenal Atrophy or Proximal Duodenal Involvement by Celiac Disease? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2004; 39(2) : 216-217.
14. GROVE DI. *Strongyloidiasis*: a conun-drum for gastroenterologists. *Gut* 1994; 35: 437-40.
15. ARANGO. *Strongyloides stercoralis* Colombia *Medica* 1998; 29: 32-42.
16. BONE MF, CHESNER IM, OLIVER R, ASQUITH P. Endoscopic appearances of duodenitis due to strongyloidiasis. *Gastrointest Endosc* 1982;28:190-1.
17. CHOUDHRY U, CHOUDHRY R, ROMEO DP, CAMMERERRC, GOPALSWAMY N. *Strongyloidiasis*: new endoscopic findings. *Gastrointest Endosc* 1995;42:170-3.
18. SREENIVAS DV, KUMARA, KUMAR YR, BHARAVIC, SUNDARAM C, GAYATHRI K. Intestinal strongyloides: a rare opportunistic infection. *Indian J Gastroenterol* 1997;16:105-6.
19. FRIEDENBERG F, WONGPRAPARUT N, FISCHER RA, GUBERNICK J, ZAERI N, EIGER G, ET AL. Duodenal obstruction caused by *Strongyloides stercoralis* enteritis in an HTLV-1-infected host. *Dig Dis Sci* 1999;44:1184-8.
20. THOMPSON BF, FRY L, WELLS CD, OLMOS M, LEE DH, LAZENBYA, MO'NKEMULLER KE. The spectrum of GI strongyloidiasis: an endoscopic-pathologic study. *Gastrointest Endosc* 2004;59(7):906-10.
21. WHITEHEAD. *Mucosal Biopsy of the Gastrointestinal Tract* 1997. fifth edition Australia. Saunders Company.
22. GARSIDE P, BUNCE C, TOMLINSON RC, NICHOLS BL, MOWAT AM. Analysis of enteropathy induced by tumour necrosis factor alpha. *Cytokine*. 1993 ;5(1):24-30.
23. E. STUBER, A BÜSCHENFELD A, VON FREIER, T ARENDT, UR FOLSH Intestinal crypt cell apoptosis in murine acute graft versus host disease in mediated by FNTa and not by the FasL Fas interaction : effect of pentoxifylinne on the development pf mucosal atrophy. *Gut* 1999;45(2):229-35.
24. COUTINHO H, ROBALINHO T, COUTINHO V, ALMEIDA J, FILHO J, KING G, JENKINS D, MAHIDA, H F SEWELL, WAKELI D . Immunocytochemistry of mucosal changes in patients infected with the intestinal nematode *Strongyloides stercoralis*. *J Clin Pathol* 1996; 49(9): 717-720.