

MICROSPORIDIOS

Los microsporidios son protozoos intracelulares obligados que pertenecen al filo *Microspora*. Hasta la fecha se han descrito más de 1.200 especies pertenecientes a más de 140 géneros parásitos de una amplia variedad de huéspedes vertebrados e invertebrados. En humanos se consideran oportunistas y su importancia y frecuencia está aumentando en los últimos años por dos motivos fundamentales: 1) incremento de pacientes inmunodeprimidos y 2) índice de sospecha (“se buscan”)

En humanos, hasta la fecha, están relacionados con infección 13 especies pertenecientes a 8 géneros: *Encephalitozoon*, *Enterocytozoon*, *Pleistophora*, *Tachipleistophora*, *Nosema*, *Vittaforma*, *Brachiola* y *Microsporidium*, “cajón de sastre” que engloba a un grupo de especies no clasificadas.

Enterocytozoon bienersi y *Encephalitozoon intestinalis* son causa de diarrea crónica en pacientes con infección por el VIH. En inmunocompetentes producen una diarrea aguda y autolimitada. *Encephalitozoon cuniculi* y *Encephalitozoon helem* son causa de infecciones tanto localizadas (oculares) como diseminadas en inmunodeprimidos. Otras especies detectadas en inmunodeprimidos son *Vittaforma corneae*, *Pleistophora ronneafiei*, *Tachipleistophora* spp. y *Brachiola* spp. En inmunocompetentes se han descrito casos de infecciones oculares producidas por *Vittaforma corneae*, *Tachipleistophora hominis*, *Brachiola algerae*, *Nosema ocularum*, *Microsporidium ceylonensis* y *Microsporidium africanum*.

En el momento actual se consideran hongos pero la tradición marca que se continúen estudiando entre los protozoos, razón por la que se incluyen en este curso

TAXONOMIA/CLASIFICACIÓN

Dominio *Eukaryota*

Reino *Fungi*

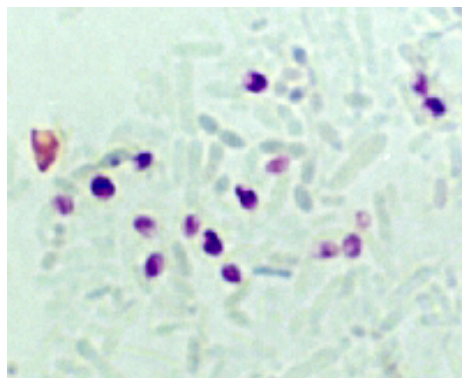
Filo *Microsporidia*

MORFOLOGÍA

Son eucariotas unicelulares primitivos (carecen de mitocondrias, peroxisomas y aparato de Golgi y poseen ribosomas procariotas) con dos formas de vida en su ciclo biológico: la espora y el meronte.

La **espora** es la fase infectante. Es resistente a las condiciones ambientales. Es ovalada y mide aproximadamente 1-3µm x 1,5-6 µm. Posee una cubierta gruesa de naturaleza quitinosa y una o dos vacuolas situadas en los polos.

Figura 1: esporas de *Enterocytozoon bienersi*. Microscópio óptico y tinción de Gram modificada



<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/default.htm>

Utilizando el microscopio electrónico puede observarse el **esporoplasma** - auténtica célula-, uni (*Encephalitozoon*, *Enterocytozoon*, *Pleistophora*, *Tachipleistophora*) o binucleado (*Brachiola*, *Nosema*, *Vittaforma*) y, como se ha mencionado sin mitocondrias, peroxisomas ni aparato de Golgi. En él pueden observarse una o dos vacuolas en los polos anterior y posterior. En la parte anterior de la vacuola anterior se encuentra un órgano denominado **polaroplasto** (aparato de Golgi atípico) del que surge una estructura distintiva de estos organismos y que juega un papel fundamental en la invasión de las células del huésped, el **tubo polar**. Habitualmente se encuentra enrollado alrededor del esporoplasma. Cuando se produce la invasión de la célula del huésped, este tubo se desenrolla rápidamente y sale hacia el exterior, penetrando la membrana plasmática de la célula del huésped y permitiendo que el esporoplasma sea “inyectado” en la célula invadida

Figura 2: ultraestructura de una espora madura

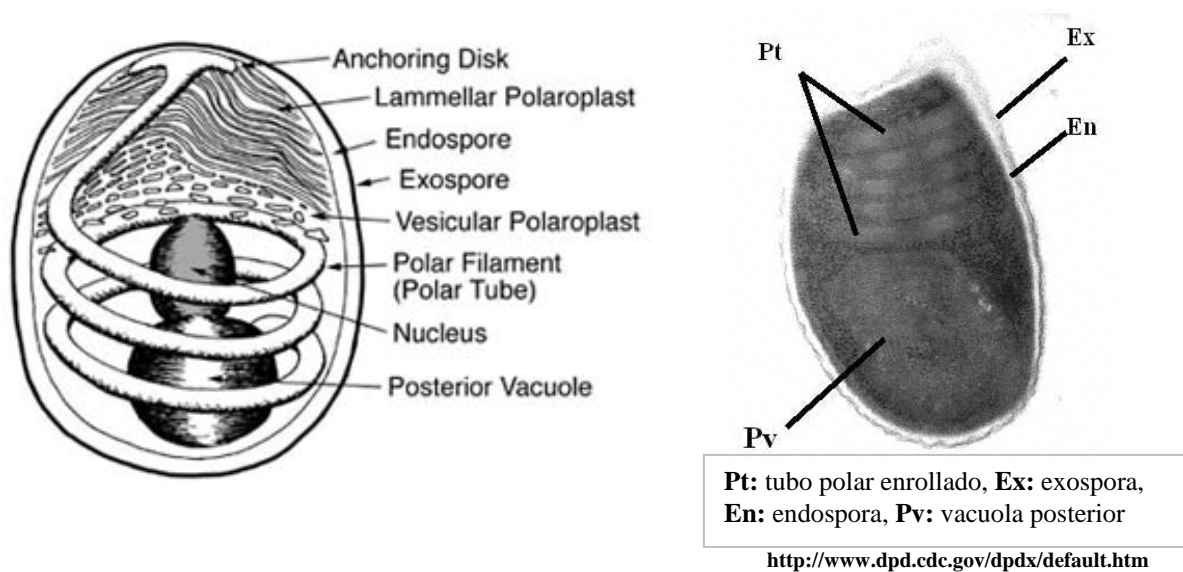
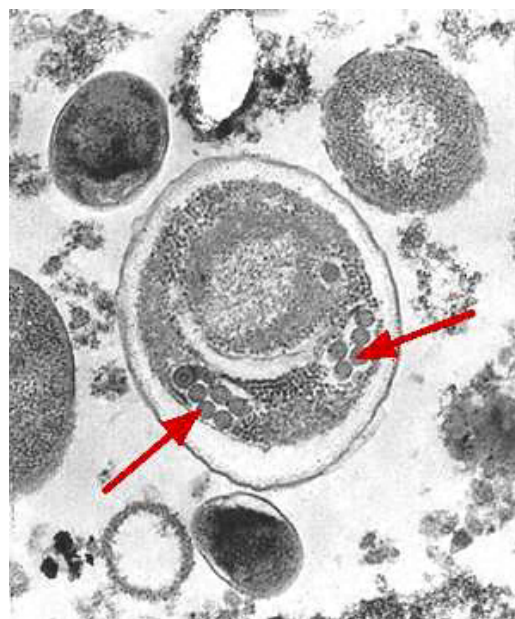


Figura 3: esporas de *Enterocytozoon bienewisi*. Sección donde se aprecian los cortes del tubo polar enrollado (flechas rojas)



<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/default.htm>

Figura 4: espora con el tubo polar extendido



Figura 5: espora con el tubo polar insertado en una célula eucariota



EPIDEMIOLOGÍA

Los microsporidiosis son conocidos desde 1857 como parásitos de diversos animales. En humanos se detectaron en 1959 pero no es hasta la década de los 80, con la entrada en escena del **SIDA**, cuando comienzan a considerarse como patógenos a tener en cuenta. En los últimos años se han incluido entre los denominados **patógenos emergentes** y se ha verificado un aumento tanto del número de casos como de especies implicadas. Además, es probable que su incidencia sea mayor de la conocida debido a la existencia de portadores asintomáticos entre personas inmunocompetentes, al carácter zoonótico de muchas de las infecciones y a la elevada presencia en los animales que actúan como reservorio. Por otra parte, el aumento constatado del número de casos también depende de la mayor sospecha clínica y de la mejora de las técnicas diagnósticas.

Son de **distribución cosmopolita** y **carácter oportunista** con mayor prevalencia en pacientes inmunodeprimidos, especialmente pacientes con SIDA.

El **reservorio** está constituido por el hombre y por múltiples animales domésticos y salvajes. En algunas especies no se han identificado.

La **transmisión** puede realizarse de forma directa e indirecta de animal → hombre (carácter zoonótico) y de hombre → hombre. Las **vías de transmisión** no están totalmente establecidas fundamentalmente las específicas de cada especie. Las más habituales son la fecal-oral y oral-oral directas, ingestión (agua y alimentos contaminados), inhalación e inoculación directa. Es muy posible que en muchos casos

las infecciones sean transmitidas por el agua. De forma paralela a lo que ocurre en otros animales (zorros, perros, caballos, conejos, roedores, etc.) en humanos se especula la transmisión vertical madre/hijo pero no ha logrado demostrarse. Así mismo se ha demostrado la transmisión por medio de vectores como mosquitos en *Brachiola algerae*.

CICLO BIOLÓGICO

La espora es la única forma de estos organismos capaz de sobrevivir en el ambiente siendo muy resistentes al medio ambiente debido a la cubierta protectora. Cuando las esporas son ingeridas pasan al tubo digestivo. Allí invaden los enterocitos por inyección del esporoplasma que una vez libre en la célula del huésped sufre una serie de divisiones merogónicas y esporogónicas dando lugar a los esporontes que pueden localizarse dentro de una vacuola parasitófora o aislados en el citoplasma. Estos esporontes sufren un proceso de maduración (esporulación) que culmina con la formación de nuevas esporas que por ruptura celular son liberadas a la luz intestinal, infectando nuevas células y siendo eliminadas por las heces

La invasión de macrófagos tiene como consecuencia la diseminación a diferentes órganos y sistemas

ACCIÓN PATÓGENA.

Las manifestaciones clínicas son muy variables y dependen de la especie implicada y del estado inmunitario del paciente. En general, la localización primaria de la infección depende de la vía de transmisión por lo que lo más frecuente es la colonización inicial de los tractos digestivo y respiratorio.

Enterocytozoon bienewisi

Es la especie más frecuente en infecciones humanas. Se han descrito más de 50 genotipos de los que 17 infectan a humanos. La transmisión a humanos se puede producir por contacto directo (fecal-oral, oral-oral), ingestión, inhalación o vehiculado por trasplantes. Se ha detectado en una gran variedad de colecciones de agua (aguas superficiales, piscinas, ríos, etc) A parte del hombre, otros huéspedes demostrados son cerdos, primates, pollos y palomas.

Es un patógeno fundamentalmente de pacientes con SIDA (recuentos de CD4 < de 100-200) y otros inmunodeprimidos (trasplantados) en los que produce una diarrea crónica acuosa y sin presencia de sangre acompañada de anorexia, náuseas, malestar general, pérdida de peso y fiebre.

También ha sido implicado en casos de colangitis esclerosante en pacientes con SIDA.

Aunque ha sido aislado de esputos, muestras nasales, etc. y se ha demostrado la capacidad de colonizar el tracto respiratorio, no se asocia a diseminación e infección sistémica.

En pacientes inmunocompetentes puede producir una diarrea autolimitada, incluida en el contexto de la denominada “diarrea del viajero”. Así mismo, diferentes estudios –algunos realizados en España- han demostrado una elevada frecuencia de detección de microsporidiosis en pacientes geriátricos con diarrea. Por otra parte, se piensa que los pacientes inmunocompetentes pueden actuar como portadores asintomáticos con una trascendencia epidemiológica aún sin determinar.

Encephalitozoon intestinalis

Es la segunda especie en importancia en humanos. La transmisión se produce por ingestión, inhalación e inoculación directa. Se sospecha la transmisión a través del agua debido a su detección en este medio. Perros, cerdos, ganado vacuno, primates, burros y cabras son huéspedes demostrados.

El intestino delgado es la diana primaria de la infección pero desde ahí puede diseminarse a través de macrófagos infectados a riñones, tracto respiratorio inferior y tracto biliar.

Encephalitozoon cuniculi* y *Encephalitozoon helem

Encephalitozoon cuniculi se identificó como causa de infección en humanos en 1959. Se ha asociado a infecciones del Sistema Nervioso Central, sinusitis, queratoconjuntivitis fundamentalmente en inmunodeprimidos. La vía de adquisición más probable es la ingestión y el origen eminentemente zoonótico. Se han descrito tres cepas o clones de (I: cepa del conejo; II: cepa del ratón; III: cepa del perro) con diferencias epidemiológicas. La cepa II no tiene transcendencia en humanos.

Encephalitozoon helem es un parásito de aves que ha sido implicado en infecciones oculares y diseminadas en pacientes con SIDA. También se han descrito infecciones asintomáticas del tracto respiratorio y se ha detectado en pacientes inmunocompetentes. Se piensa que es de adquisición respiratoria por aerosoles, ingestión o inoculación directa (oculares). No se ha confirmado su presencia en aguas de consumo. Se ha sugerido la transmisión por jeringuillas contaminadas en pacientes usuarios de drogas por vía parenteral pero no se ha demostrado.

***Brachiola connori* (antes denominada *Nosema connori*)**

Sólo se ha comunicado un caso en un niño inmunodeprimido que desarrolló una infección diseminada fatal. No se han identificado ni el reservorio ni los mecanismos de transmisión.

***Brachiola algerae* (antes denominada *Nosema algerae*)**

Se postula que puede ser transmitida por mosquitos.

Se han descrito infecciones oculares y musculares en pacientes tanto inmunodeprimidos como inmunocompetentes. Se piensa que la infección inicial es ocular y desde ahí se produzca la diseminación a otros órganos y tejidos.

De acuerdo a datos ultraestructurales y moleculares se ha propuesto su traslado al género *Anncaliia*.

Brachiola vesicularum

Es responsable de infecciones corneales y musculares en inmunodeprimidos e inmunocompetentes. No se han identificado ni el reservorio ni los mecanismos de transmisión.

Estudios ultraestructurales y moleculares recientes avalan su inclusión en el género *Anncaliia*.

***Microsporidium* spp.**

Microsporidium africanum y *Microsporidium ceylonensis* se han implicado en infecciones oculares, en ocasiones tras traumatismos. Tampoco se conocen ni el reservorio ni las vías de transmisión.

***Pleistophora* spp**

Su hallazgo es raro pero se han relacionado con cuadros musculares con atrofia, degeneración y fibrosis en 3 pacientes inmunocompetentes. Además se ha detectado en pacientes con infección por el VIH. Hasta el momento sólo se han definido como huéspedes peces y reptiles pero se sospecha que el reservorio es mucho más amplio. Se ha detectado en aguas de diverso origen

Tachyplexisistophora spp.

Tachyplexisistophora hominis es causa de miositis severa y sinusitis en pacientes inmunodeprimidos. Hasta la fecha, sólo se ha identificado en humanos.

Tachyplexisistophora anthropophthera es el último microsporidio detectado en humanos. Causa infecciones diseminadas en pacientes con SIDA.

Vittaforma corneae

Se ha implicado en infecciones oculares en pacientes inmunocompetentes y en cuadros urinarios y digestivos en inmunodeprimidos. No hay datos de su epidemiología pero se ha detectado en agua.

DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO

Es directo. Se basa en la detección microscópica en heces y material de biopsia. La tendencia actual es utilizar de forma conjunta varias técnicas fundamentalmente cuando se procesan muestras de heces. El “gold estándar” es la microscopía electrónica que posee una elevadísima sensibilidad y especificidad y permite una identificación a nivel de especie. No se utiliza en la rutina debido a la carencia en la mayoría de los laboratorios de este tipo de microscopio. En la práctica diaria se utiliza microscopía óptica empleando tinciones como la de Gram modificada, tricromo modificada o tinciones de plata. La tinción de Giemsa no se recomienda en heces debido a la difícil interpretación de los resultados. Diversas tinciones fluorescentes como el blanco de calcofluor, Fungi-fluor o Uvitex 2B son más sensibles pero menos específicas.

El cultivo sólo se realiza con fines de investigación

La identificación a nivel de especie suele realizarse mediante detección de antígenos o PCR. Ésta última técnica sólo se realiza en laboratorios de referencia.

TRATAMIENTO ANTIPARASITARIO

El tratamiento no está bien establecido. Se han ensayado diversas pautas (metronidazol, furazolidona, azitromicina, atovacuona, promaquina, itraconazol etc) con resultados desiguales.

Actualmente se consideran de elección el albendazol y la fumagilina. Albendazol posee una buena actividad frente a múltiples especies incluidas *Enterocytozoon spp* y cuadros de diferentes localizaciones. La mayor limitación es la actividad variable frente a *Enterocytozoon bienewisi*. Presenta la ventaja de ser parasiticida, hecho que se traduce en una adecuada erradicación de los microsporidios.

Fumagilina es activa frente a *Enterocytozoon spp.*, incluido *Enterocytozoon bienewisi* pero desencadena efectos secundarios importantes (neutropenia, trombocitopenia). Su carácter parasitostático tiene como consecuencia la posible aparición de reactivaciones de la enfermedad.

PREVENCIÓN

En individuos con riesgo especial como pacientes con SIDA o trasplantados se recomienda seguir una medidas higiénicas mínimas: lavarse las manos adecuadamente con frecuencia y especialmente antes de las comidas, beber agua embotellada o hervida,

cocinar convenientemente la carne, el pescado y el marisco, lavar las frutas y verduras que vayan a consumirse crudas, evitar el contacto con animales, evitar la utilización de piscinas y aguas de recreo “dudosas”, etc.

Actualmente se está investigando en diferentes métodos físicos y químicos capaces de reducir la viabilidad de las esporas en el ambiente. Se ha demostrado que el hervido durante 5 minutos y diversos desinfectantes (derivados del amonio cuaternario, etanol al 70%, formaldehído al 0,3-1 %, derivados fenólicos, peróxido de hidrógeno al 1%, hidróxido sódico, etc.) destruyen las esporas de *Encephalitozoon cuniculi*. La filtración, la luz ultravioleta, los rayos gamma y el tratamiento con ozono y compuestos clorados reducen la viabilidad e infectividad de *Encephalitozoon* spp. en agua

BIBLIOGRAFÍA

Didier ES, Stovall ME, Green LC, Brindley PJ, Sestak K, Didier PJ. Epidemiology of microsporidiosis: sources and modes of transmission. Vet Parasitol. 2004; 126: 145-166.

Didier ES, Maddy JA, Brindley PJ, Stovall ME, Didier PJ. Therapeutic strategies for human microsporidia infections. Expert Rev Anti Infect Ther. 2005; 3: 419-434.

Didier ES. Microsporidiosis: an emerging and opportunistic infection in humans and animals. Acta Trop. 2005; 94: 61-76.

Didier ES, Weiss LM. Microsporidiosis: current status. Curr Opin Infect Dis. 2006; 19: 485-492.

Franzen C, Nasonova ES, Scholmerich J, Issi IV. Transfer of the members of the genus Brachiola (microsporidia) to the genus Anncaliia based on ultrastructural and molecular data. J Eukaryot Microbiol. 2006; 53: 26-35.

Mathis A, Weber R, Deplazes P. Zoonotic potential of the microsporidia. Clin Microbiol Rev. 2005; 18: 423-445.