

# Hiperinfección por *Strongyloides stercoralis* en portadores del virus linfotrópico humano tipo I (HTLV-I)

**Abraham Blank, Fernando Rosso**

Se presenta una serie de siete pacientes portadores del virus linfotrópico humano tipo I (HTLV-I) con hiperinfección por *S. stercoralis*. Ninguno de ellos presentaba paraparesia espástica tropical/miopatía asociada con el HTLV-I (TSP/HAM) o leucemia/linfoma de células T del adulto (ATL). Ninguno había recibido glucocorticoides ni tenía antecedentes de transfusiones sanguíneas. Todos eran HIV (-). El diagnóstico serológico de infección por HTLV-I se realizó por los métodos de ELISA y PA, y fueron confirmados por Western Blot. El diagnóstico de estrongiloidiasis fue hecho por la prueba de Baerman en materia fecal en seis de siete

pacientes, y en todos los casos por biopsia gástrica y/o duodenal.

Seis pacientes provenían de la costa pacífica y el caso restante de Bucaramanga, Santander. Todos los pacientes presentaban cuadro de dolor abdominal progresivo, anorexia, náuseas, vómito y diarrea. Al momento de la consulta presentaron gastritis y duodenitis crónica (por endoscopia y biopsia); cuatro de ellos presentaron infiltración gástrica y seis compromiso severo del estado nutricional. Ninguno presentó eosinofilia. Como complicaciones hubo un caso de meningitis bacteriana, uno de absceso cerebral y una septicemia por *E. coli*. Como conclusión se sugiere que los portadores del virus HTLV-I pueden cursar con una pérdida selectiva de la inmunidad contra el *S. stercoralis*. Por otro lado, se debe estudiar la posible coinfección con HTLV-I en pacientes con hiperinfección por *S. stercoralis*.

## Introducción

**E**l *Strongyloides stercoralis* es uno de los principales nemátodos intestinales que afectan al hombre, y que tiene la capacidad inusual de multiplicación y autoinfección en el huésped, hecho que puede perpetuar la infección por muchos años. La infección crónica, generalmente asintomática, ocurre en pacientes por lo demás sanos, pero en pacientes inmunocomprometidos o que reciben drogas inmunosupresoras, puede ocurrir una exagerada multiplicación del parásito, produciendo una enfermedad diseminada conocida como hiperinfección. Esta condición se caracteriza por la diseminación de larvas y parásitos adultos a varias partes del organismo. Puede resultar una importante morbimortalidad por complicaciones como meningitis, neumonía o sepsis por gérmenes Gram negativos (1,2).

Se ha encontrado una fuerte asociación en zonas endémicas de la infección por el virus linfo-

---

Dr. Abraham Blank: Médico internista, Jefe de la División de Biología Celular e Inmunogenética, Laboratorio Sasakawa, Departamento de Morfología, Escuela de Ciencias Básicas; Dr. Fernando Rosso: Residente II, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

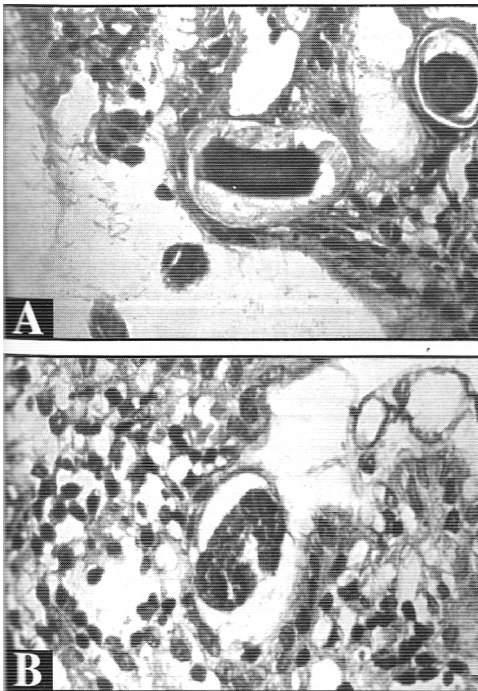


Figura 1 (A y B). Presencia de *S. stercoralis* en medio de infiltrado inflamatorio mononuclear en biopsias de estómago y duodeno (HE x 200).

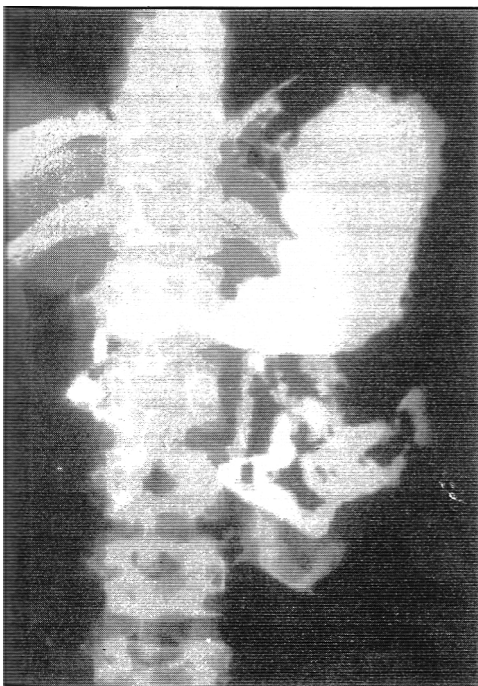


Figura 2. En la serie gastro-duodenal se nota pérdida de valvas conniventes, adelgazamiento luminal, irregularidad de la mucosa duodenal y signo de la cuerda (pipe-stem).

tropical humano tipo I (HTLV-I) con el *S. stercoralis*, en especial en Jamaica y Japón. En estas zonas se ha evidenciado que la infección por HTLV-I está asociada a un incremento de la frecuencia de larvas de *S. stercoralis* en materia fecal (3-5). Este retrovirus se ha relacionado etiológicamente con la neoplasia hematológica denominada leucemia/linfoma de células T del adulto (ATL) y con una enfermedad neurológica crónica -paraparesia espástica tropical/ mielopatía asociada con el HTLV-I (TSP/HAM). Se ha sugerido que este virus induce una inmunosupresión selectiva que puede ocasionar la proliferación del *S. stercoralis* como una infección oportunista, o que el parásito pueda acelerar la multiplicación del HTLV-I en las células infectadas (5). Algunos autores han incluido *S. stercoralis* como cofactor en el desarrollo de ATL (6, 7)

Además se ha establecido que se puede presentar inmunosupresión subclínica en las infecciones no malignas por HTLV-I. Estas se han asociado con alteración de la función de los linfocitos *in vitro* y un decremento significativo de los niveles de IgE (5).

A pesar de esta asociación, se tienen pocos informes de hiperinfección por *S. stercoralis* en "portadores asintomáticos" del HTLV-I. En este trabajo se describe una serie de siete pacientes portadores del HTLV-I, atendidos en Cali, Colombia, que presentaron hiperinfección por *S. stercoralis*.

#### Material y métodos

Se presenta una serie de siete pacientes que fueron atendidos

en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario del Valle (Cali, Colombia), entre junio de 1989 y agosto de 1995.

Ninguno sufría de TSP/HAM o ATL, presentaba enfermedades crónicas debilitantes o neoplásicas, ni habían recibido glucocorticoides u otra terapia inmunosupresora. Tampoco habían sido transfundidos previamente.

#### Pruebas serológicas

Los anticuerpos contra el HTLV-I fueron determinados por los siguientes métodos de tamizaje: a) Inmunoensayo enzimático (ELISA) (Abbott, Chicago, IL, USA).

b) Aglutinación de partículas (PA) (Serodia-HTLV-I, Fujirebio, Tokio, Japón).

Para confirmar la infección por HTLV-I se practicó el método de Western Blot (Problot-HTLV-I, Fujirebio, Tokio, Japón).

Además de la determinación de anticuerpos anti-HTLV-I, se realizó ELISA de tercera generación para anticuerpos contra el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) a todos los casos (Abbott, Chicago, IL, USA).

#### Diagnóstico parasitológico

Para el diagnóstico de *S. stercoralis* se realizó examen directo de materia fecal (múltiples) y la técnica de concentración de Baermann de materia fecal. En algunos casos se realizó aspirado duodenal. A todos los pacientes se les practicó gastroduodenoscopia, con toma de biopsias de mucosas gástrica y duodenal. Se realizó estudio radiológico serie gastroduodenal como parte de la evaluación.

No se investigaron anticuerpos contra *S. stercoralis*.

### Resultados

La edad promedio de los pacientes fue de 34 años (rango de 18 a 57 años). La relación hombre a mujer fue de cinco a dos. Seis de los siete pacientes eran originarios de la costa pacífica (Buena Ventura, Guapi, Bocas de Satunga). El caso restante era una mujer proveniente de Bucaramanga, Santander. Seis pacientes eran de raza negra y uno mestizo. Los anticuerpos contra el HTLV-I fueron positivos por los dos métodos de tamizaje (ELISA y PA). Llama la atención que los títulos por ELISA tuvieron absorbancias mayores de 2.000 y la dilución en PA fueron mayores de 8192. Todos fueron confirmados por Western Blot. Todos los casos resultaron ser HIV negativos por ELISA. El diagnóstico de *S. stercoralis* se realizó por la técnica de concentración de Baermann en seis de siete pacientes. En todos los casos se pudo demostrar el parásito por la biopsia de mucosa gástrica y/o duodenal. Todos los pacientes presentaron un cuadro progresivo de dolor abdominal (en especial en epigástrico), anorexia, náuseas, vómito, diarrea y pérdida de peso. Al momento de la consulta, los hallazgos endoscópicos más frecuentes fueron: congestión y edema de mucosas, erosiones y ulceraciones en el estómago y el duodeno. Las biopsias demostraron gastritis y duodenitis, con la presencia de *S. stercoralis* en medio de un infiltrado inflamatorio (Figura 1). Llama la atención la presencia inusual de infiltración gástrica por *S. stercoralis* en cuatro pacientes que

Paciente	1	2	3	4	5	6	7
ELISA HTLV-I	>2.000	>2.000	>2.000	>2.000	>2.000	>2.000	>2.000
WB-HTLV-I	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
PA HTLV-I	X8192	X8192	X8192	X8192	X8192	X8192	X8192
ELISA HIV	NR	NR	NR	ND	NR	NR	NR
PPD	(-)	ND	(-)	ND	ND	ND	(-)
LDH (IU/L)	325	ND	ND	245	ND	276	ND
Colesterol (mg/dL)	105	152	ND	ND	ND	ND	40
Proteínas (g/dL)	6.8	4.9	4.5	3.3	6.7	4.6	5.8
Albumina (g/dL)	1.6	1.6	2.3	0.9	3.9	1.8	2.2
Globulina (g/dL)	5.2	3.3	2.2	2.2	2.8	2.8	3.6
Na/K (meq/l)	128/4.2	ND	127/3.5	ND	121/4.5	133/3.3	
Leucocitos (/mm)	13200	12700	18000	13800	4000	1200	10600
Cayados (%)	5	ONE	0	4	0	1	0
PMN (%)	78	76	88	65	56	68	82
Linfocitos (%)	17	14,0	7	22	42	18	11,2
Eosinófilos (%)	0	0	1	1	2	1	2
Monocitos (%)	0	0	5	12	0	12	5
Hematocrito (%)	30	30	33.6	29	28	36	32
Infección asociada	Urinaria	Meningitis	Absceso cerebral	Piel	Urinaria	Sepsis	Ninguno
Cultivo	ND	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	Múltiples	<i>C. freundii</i>	<i>E. coli</i>	Ninguno
Parásitos	ND	ND	<i>B. hominis</i>	Uncinaria	ND	<i>E. histolytica</i>	negativo
Baerman	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo

Tabla 1. Datos paraclínicos de los pacientes.

presentaban gastritis crónica reagudizada.

En las radiografías de la serie gastrointestinal, se evidenció la presencia de irregularidad y engrasamiento de los pliegues mucosos del duodeno y yeyuno proximal (Figura 2).

Los pacientes tuvieron compromiso severo del estado nutricional, por una enteritis con malabsorción y una enteropatía perdedora de proteínas (la albúmina sérica promedio fue de 1.9 mg/dL).

Dos pacientes presentaron síndrome pilórico severo y requirieron soporte con nutrición parenteral total. Se presentó un caso de abdomen agudo por obstrucción intestinal, el cual fue llevado a cirugía.

Dos casos presentaron compromiso pulmonar leve con infiltra-

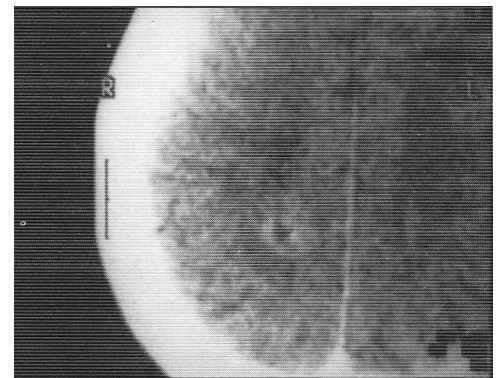


Figura 3. Imagen de absceso cerebral en tomografía axial computarizada.

dos intersticiales difusos en la radiografía de tórax. No se encontró el parásito en el esputo. Los cuadros hemáticos demostraron la ausencia de eosinofilia (el promedio del porcentaje de eosinófilos fue 0.8%), así como anemia leve y linfopenia relativa (19% en promedio).

Los datos paraclínicos más relevantes se resumen en la Tabla 1. Las complicaciones infecciosas incluyeron tres casos de infección del sistema nervioso central. El primero de ellos presentó meningitis bacteriana aguda por *E. coli*; este paciente tenía el antecedente de haber sufrido meningitis un año antes. El segundo caso presentó un absceso cerebral (Figura 3), con cultivos positivos para *E. coli* en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR). Ambos pacientes tuvieron buena evolución clínica. El tercer caso presentó meningitis linfocitaria, manifestada por cambios de comportamiento. Los cultivos de sangre y LCR fueron negativos. Los estudios para treponema y criptococo fueron negativos; además, el examen directo no mostró parásitos. El estudio de anticuerpos contra el HTLV-I en este paciente fue positivo (PA: x 128). Se presentó un caso fatal en una paciente de 24 años con cuadro de sepsis por *E. coli*.

El tratamiento antiparasitario se practicó en cuatro casos con tiabendazol y en tres con albendazol. En todos se requirieron múltiples dosis, ya que ninguno respondió a las usuales. Uno de los pacientes requirió tiabendazol por 21 días. No se presentaron complicaciones ni toxicidad mayor por el uso de estas drogas.

Se estudiaron, en tres de los casos, algunos miembros del nú-

cleo familiar, buscando la infección por HTLV-I. Se encontró en uno la presencia de seropositividad en la esposa; en otro, en la madre, y en el tercero no hubo infectados en su familia.

#### Discusión

En este estudio se presentan hallazgos que sugieren que la infección por el HTLV-I en algunos individuos puede producir un defecto selectivo de la respuesta inmune para el control de la infección por *S. stercoralis*. Los mecanismos de la inmunorregulación en la estrongiloidiasis humana no son del todo comprendidos. La localización tisular del *S. stercoralis* y su migración hacen que los tejidos desencadenen una respuesta inflamatoria especialmente con eosinófilos locales y aumento de la eosinofilia periférica. El aumento del número de estas células y la elevación de la IgE se relacionan con la defensa contra estos parásitos (8,10). Se ha encontrado que los niveles de IgE se aumentan con la edad en personas seropositivas para *S. stercoralis* y HTLV-I seronegativas; pero en aquellas que son HTLV-I positivas se produce una disminución de los niveles séricos de IgE, suficiente para anular el efecto del aumento ocasionado por la respuesta al *S. stercoralis* (5, 11). Por lo tanto, aparecerán los cuadros de hiperinfección con el tiempo. Este defecto en la respuesta de los eosinófilos y la IgE puede ser debido a la producción defectuosa de interleuquinas cuatro y cinco (12).

Aunque no se midieron los niveles de IgE en nuestros pacientes, no se encontró eosinofilia y se tuvieron recuentos bajos (pro-

medio: 0.8%), lo cual sugiere una deficiencia en la defensa contra estos parásitos.

En pacientes con hiperinfección, se ha demostrado depresión de los linfocitos T en las áreas paracorticales de los ganglios linfáticos. La eosinofilia y la respuesta de la IgE e IgG<sup>4</sup> parecen estar bajo el control de citoquinas por un subgrupo específico de linfocitos T ayudadores (8,10, 12).

Los niveles de anticuerpos IgG específicos (subclase 4) contra antígenos larvarios no muestran diferencias significativas en casos de estrongiloidiasis entre pacientes con o sin inmunosupresión. Estos anticuerpos al parecer no representan capacidad protectora, ni son indicadores de severidad.

En presencia de HTLV-I e infección persistente por *S. stercoralis* se ha descrito una disminución de los anticuerpos IgG antiparasitarios, acompañada de pérdida de la reactividad de pruebas cutáneas y disminución o ausencia de los niveles séricos de IgE (4, 5, 11).

Asimismo, se presentan deficiencias en las funciones de los linfocitos T en personas HTLV-I positivas, se evidencia disminución en la reactividad cutánea de la prueba de tuberculina (PPD). Esta disminución es mayor en pacientes con títulos altos o con otros marcadores detectables del estado del virus como anticuerpos contra el gen TAX y/o DNA proviral. En un estudio (17) se encontró (utilizando regresión logística) que los títulos positivos de HTLV-I y la presencia de un recuento bajo de linfocitos y monocitos, eran predictores para una baja reactividad al PPD (13).



En nuestra serie todos los pacientes presentaban títulos altos de anticuerpos anti-HTLV-I (ELISA, PA), así como recuentos relativamente bajos de linfocitos (promedio 19%). Tres de ellos fueron PPD negativos. Se ha sugerido que la severidad de la estrongiloidiasis en los pacientes infectados por HTLV-I se correlaciona con el modo de integración proviral, es menos severa con integración policlonal y severa con integración monoclonal. Por este motivo, se piensa que estos últimos tienen riesgo de desarrollar ATL.

No se ha podido establecer una asociación del HIV con la infección diseminada por *S. stercoralis* (14). Todos los pacientes de nuestra serie eran HIV negativos.

No se encontraron diferencias clínicas en la presentación de la hiperinfección en nuestros pacientes, con otros casos asociados con patologías diferentes al HTLV-I. Llama la atención el hallazgo de infiltración gástrica en cuatro de nuestros casos. Aunque este compromiso se ha descrito en hiperinfección, se cataloga como raro (15).

Recomendamos estudiar la presencia del HTLV-I en casos de hiperinfección por *S. stercoralis*, especialmente en regiones con endemicidad para la infección viral; de la misma forma recomendamos tener en cuenta la estrongiloidiasis en pacientes HTLV-I (+), tanto en pacientes con ATL (9-16), con TSP/HAM, como en portadores.

### Summary

Seven patients carrying Human T-cell lymphotropic virus type I

(HTLV-I) suffering *S. stercoralis* hyperinfection are reported. None of them were affected with tropical spastic paraparesis/HTLV-I associated myelopathy (TSP/HAM) or adult T-cell leukemia/lymphoma (ALT). Immunosuppressive therapy was not given to them, including steroids. They did not receive blood transfusions previously. HTLV-I infection was determined by ELISA or PA, and confirmed with Western blot. They were HIV seronegative. *S. stercoralis* was detected in stool using Baerman test in 6/7, and in all of them in gastric and/or duodenal biopsy.

Six of them were born at the pacific coast, and the remainder was born in Bucaramanga, Santander. Progressive abdominal pain, loss of appetite, nausea, vomiting and diarrhea were common symptoms. Chronic gastritis and duodenitis were found. Four of them showed gastric infiltration by *S. stercoralis*. Severe malnutrition and lack of eosinophilia were also noticed.

Among complications, a case of bacterial meningitis, a case of brain abscess, and a case of Gram negative sepsis were observed.

In summary, HTLV-I carriers are prone to develop a selective immunosuppression against *S. stercoralis*. We suggest that it is necessary to search for HTLV-I coinfection in *S. stercoralis* hyperinfection.

### Referencias

1. Lui LX, Weiler PF. Strongyloidiasis and other intestinal nematodes infections. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7 (3): 655-682.
2. Grove DI. Strongyloidiasis. In: Warren KS. Mahmoud AAF, ed. Tropical and geographical medicine, 2nd ed. New York: McGraw-Hill 1991; 393-399.
3. Nakada K, Kohakura M, Kamoda H, Hinuma Y. High incidence of HTLV-I antibody in carriers of *Strongyloides stercoralis*. *Lancet* 1984; i: 633.
4. Neva FA, Murphy E, Gram A, Hanchard B, Figueroa JP, Blattner W. Antibodies to *Strongyloides stercoralis* in healthy Jamaican carriers of HTLV-I. *N Engl J Med* 1989; 320: 252.
5. Robinson RD, Lindo JF, Neva FA, Gam A, Vogel P, Terry SI, et al. Immunoepidemiologic studies of *Strongyloides stercoralis* and human T lymphotropic virus type I infections in Jamaica. *J Infect Dis* 1994; 169: 692-696.
6. Plagluca A, Layton DM, Allen S, Mufti GJ. Hyperinfection with *Strongyloides* after the treatment for adult T-cell leukemia/lymphoma in an African immigrant. *BMJ* 1988; 297: 14560-1457.
7. Yamaguchi K, Matutes E, Catovsky D, Galton DA, Nakada K, Takatsuki K. *Strongyloides stercoralis*: as candidate cofactor for HTLV-I induced leukemogenesis. *Lancet* 1987; ii: 94-95.
8. Gill GV, Bell DR. Strongyloidiasis and impaired immunity. *Lancet* 1984; i: 858.
9. O'Doherty MJ, Van der Pette JE, Nunan TO, Croft DN. Recurrent *Strongyloides stercoralis* infection in a patient with T-cell Lymphoma/leukaemia. *Lancet* 1984; i:858.
10. Neva FA. Biology and Immunology of human strongyloidiasis. *J Infect Dis* 1986; 153: 397-405.
11. Newton RC, Limpuangthip P, Greenberg S, Gam G, Neva F. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection in a carrier of HTLV-I virus with evidence of selective immunosuppression. *Am J Med* 1992; 92: 202-208.
12. Sher A, Coffman RL. Regulation immunity to parasites by T cells and T cell derived cytokines. *Ann Rev Immunol* 1992; 10: 385.
13. Welles SL, Tachibana N, Okayama A, Shioiri S, Ishihara S, Murai K, et al. Decreased reactivity to PPD among HTLV-I carrier in relation to virus and hematologic status. *Int J Cancer* 1994; 56: 337-340.
14. Petithoryne D, Derouin F. AIDS and Strongyloidiasis in Africa. *Lancet* 1989; i: 921.
15. Wurtz R, Mirot M, Fronda G, Peters C, Kocka F. Gastric infection by *Strongyloides stercoralis*. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 51: 339-340.
16. Blank A, Yamaguchi K, Blank M, Zaninovic V, Sonoda S, Takatsuki K. Six Colombian patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 1993; 9: 407-412.