

Síndrome general y diarrea como manifestación de infección por *Giardia lamblia*

O. Nantes^a, J.M. Zozaya^a, C. Prieto^a, R. Beloqui^b y A. Arín^a

^aServicio de Aparato Digestivo. Hospital de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

RESUMEN

La *Giardia lamblia* o *Giardia duodenalis* es un protozoo cosmopolita, cuya transmisión, fecal-oral, se produce por la ingestión de sus quistes, que se desenquistan y se adhieren a los enterocitos. La clínica se caracteriza por la aparición de diarrea, dolor abdominal y otros síntomas menos frecuentes, como náuseas, anorexia y pérdida de peso.

Las pruebas de enzimoimmunoanálisis, la inmunofluorescencia directa para buscar antígenos en muestras fecales y la biopsia intestinal son las técnicas que ofrecen mejor sensibilidad diagnóstica. En los casos en que se sospeche esta infección debe realizarse una biopsia de duodeno, aunque el aspecto endoscópico sea normal. El metronidazol y el tinidazol son los fármacos con mayor eficacia en el tratamiento.

Se presenta el caso de un paciente con infección por *G. lamblia*, que consultó por un cuadro de síndrome general de 4 meses de evolución, forma no usual de presentación en el adulto de esta parasitosis, al que se añadió un cuadro diarreico en el último mes, cuyo diagnóstico se estableció a partir de la biopsia duodenal. El paciente respondió satisfactoriamente al tratamiento con metronidazol.

GENERAL MALAISE AND DIARRHEA AS THE MAIN MANIFESTATIONS OF GIARDIA LAMBLIA INFECTION

Giardia lamblia is a ubiquitous intestinal protozoan. Transmission, which is fecal-oral, occurs after cyst ingestion, excystation and enterocyte adhesion. Symptoms include diarrhea, abdominal pain and other less frequent manifestations such as nausea, anorexia and weight loss.

Enzyme immunoassay and direct fluorescent-antibody assay for antigen detection in stool samples, and small intestine biopsy provide the best diagnostic sensitivity. When an in-

fection is suspected, duodenal biopsy should be carried out, even though endoscopic appearance may be normal. The most effective drugs in the treatment of this infection are metronidazole and tinidazole.

We report a case of *G. lamblia* infection. The patient reported a clinical history of 4 months' duration with general malaise and diarrhea for the previous month. This form of presentation is rarely found in adults with this parasitosis. The diagnosis was based on the results of duodenal biopsy. The patient showed satisfactory response to treatment with metronidazole.

INTRODUCCIÓN

La *Giardia lamblia* o *Giardia duodenalis* es un protozoo flagelado cosmopolita, descrito en 1681 por Van Leeuwenhoek, cuya infección se produce por la ingestión de agua o alimentos contaminados por heces humanas y/o de otros mamíferos susceptibles a la infección, o por transmisión directa. Se adquiere por la ingestión de quistes ($\geq 10-15$), que se desenquistan y colonizan el intestino proximal, adhiriéndose a los enterocitos. El enquistamiento ocurre ante cambios en la concentración de sales biliares y del pH, y cada quiste contiene 2 trofozoítos. Los quistes se eliminan por las heces, pueden sobrevivir semanas en un medio acuoso y son poco resistentes a la desecación y al calor¹.

Este agente infecta más comúnmente a niños. En las regiones endémicas prácticamente todos los niños han padecido una infección a los 2-3 años de edad^{2,3}. En los países desarrollados su frecuencia es mucho menor y, aunque puede producir un importante deterioro físico, no es usual su presentación como un síndrome general con una notable pérdida de peso; esta presentación es especialmente infrecuente en los adultos.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 46 años de edad, sin alergias conocidas ni antecedentes patológicos de interés, fumador de 60 cigarri-

Correspondencia: Dr. O. Nantes.
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital de Navarra.
Irunlarrea, 3. 31008 Pamplona. Navarra. España.
Correo electrónico: onantes@yahoo.es

Recibido el 2-2-2005; aceptado para su publicación el 24-5-2005.

llos/día y bebedor de 90 g de etanol/día. Ingresa en nuestro servicio por presentar un cuadro de 3-4 meses de evolución caracterizado por dolor en hemiabdomen inferior, astenia, hiporexia, notable pérdida de peso, aunque no cuantificada, y síndrome depresivo por el que su médico de cabecera inició tratamiento con citalopram. En los últimos 20 días había presentado deposiciones líquidas, en número de 10-15/día, de predominio nocturno y sin productos patológicos, así como febrícula vespertina.

Exploración física

A su ingreso presentaba los siguientes parámetros: presión arterial de 90/60 mmHg, frecuencia cardíaca de 90 lat/min, temperatura de 37,2 °C, peso de 59 kg, talla de 174 cm e índice de masa corporal (IMC) de 19,5 Kg/m².

En la inspección general presentaba un estado general regular y una gran delgadez, manteniendo una buena coloración de la piel y las mucosas y buen estado de hidratación. La auscultación cardiopulmonar era normal y el abdomen blando, depresible, difusamente doloroso a la palpación, sobre todo en el epigastrio-hipocondrio derecho, sin signos de irritación peritoneal, con peristaltismo aumentado, y con hepatomegalia de 3 traveses, de bordes lisos, no dolorosa. El resto de la exploración no mostraba hallazgos significativos.

Exploraciones complementarias

En la analítica sanguínea destacaba una leucocitosis con desviación izquierda (leucocitos 21.300, N 66%, S 64%, C 2%), un aumento del VCM (107,7 fl) con el folato disminuido (1,77 ng/ml) y los valores de cobalamina normales. El resto del hemograma, así como los parámetros de la coagulación, estaban dentro del rango de los valores normales (VN). En la bioquímica llamaba la atención el descenso en los parámetros nutricionales con ligera hipoglucemia, hipoproteinemia a expensas de la albúmina (proteínas totales 5,3 g/dl, albúmina 2,4 mg/dl), disminución de la transferrina (101 mg/dl) y clara hipocolesterolemia (colesterol total 61 mg/dl). Presentaba además una elevación de la velocidad de sedimentación globular [VSG] (48 mm/h), de la ferritina (675 mg/dl) y de las enzimas de colestasis (FA 346 U/l [VN, 35-104], GGT 109 U/l [VN, 7-32]). El resto de la bioquímica hepática y la función renal, amilasa, ionograma, inmunoglobulinas, proteína C reactiva, hierro, hormonas tiroideas y LDH eran normales.

Los coprocultivos y los estudios coproparasitarios fueron negativos.

El electrocardiograma y la radiografía de tórax no mostraban alteraciones, y en la radiografía de abdomen se observaba algún asa de intestino delgado dilatada con valores hidroaéreos en el hipogastrio.

Dada la sintomatología y los hallazgos analíticos, en un paciente muy fumador y con hábito enólico importante, se sospechó la posibilidad de una enfermedad pancreática (benigna o maligna) con mala digestión y/o una afección hepática avanzada. Por este motivo se completó el estudio analítico y se realizó una tomografía computarizada (TC) abdominal. Los marcadores tumorales (Ca 19,9, CEA, α -fetoproteína, β -2-microglobulina), la ceruloplasmina, la α -1AT y la determinación de grasa en heces de 24 h fueron normales, y los resultados de los autoanticuerpos (ANA, AMA, ASMA y anti-LKM), las serologías virales (virus de la hepatitis B y C, y virus de la inmunodeficiencia humana) y la serología de enfermedad celíaca fueron negativos. La TC abdominal (fig. 1) puso de manifiesto un hígado aumentado de tamaño, sin lesiones ocupantes de espacio, una pequeña cantidad de líquido libre peritoneal, sin signos de afección sólida mesotelial, y un engrosamiento de la pared de ciego e ileal; el resto del estudio fue normal.

Dados los hallazgos de la TC se practicaron estudios endoscópicos (gastroscopia y colonoscopia), y se detectaron en el duodeno pliegues de aspecto ligeramente engrosado —que no revelaron una lesión microscópica en la biopsia practicada—, un cordón varicoso en el esófago y 3 pólipos en el colon, que se resecaron; a partir del estudio anatomopatológico se estableció el diagnóstico de pólipos adenomatosos, y no se consiguió penetrar el íleon terminal. Se realizó un estudio baritado gastrointestinal, apreciándose una pequeña hernia de hiato y un patrón mucoso intestinal ligeramente alterado con secreción hídrica. A la vista de estas alteraciones radiológicas, se practicó una enteroscopia con toma de aspirado duodenal y biopsias en el duodeno y el yeyuno proximal y medio, pese a ser normal el aspecto endoscópico del intestino delgado. El estudio histológico fue diagnóstico de infestación por *G. lamblia* (no se observó una invasión de la mucosa por el microorganismo) (fig. 2). Ya hemos señalado que no se consiguió biopsiar el íleon, si bien en el contexto clí-



Fig. 1. Tomografía computarizada abdominal que muestra la presencia de líquido libre peritoneal y un engrosamiento de la pared colónica e ileal.

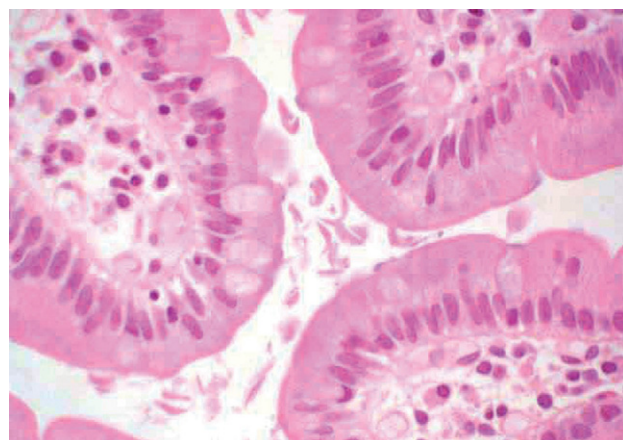


Fig. 2. Biopsias duodenales teñidas con Giemsa que muestran Giardia en la luz duodenal.

nico se atribuyó la causa de su engrosamiento (puesto de manifiesto en la TC) a una posible inflamación y una hiperplasia linfóide secundaria a la infestación.

Una paracentesis diagnóstica mostró una diferencia seroascítica de albúmina de 2 g/dl, sin encontrarse alteraciones destacables en el resto del estudio del líquido (cultivo, bioquímica y citología). Para completar el estudio se realizó una biopsia hepática, que fue diagnóstica de hepatitis etílica esclerosante con tendencia a la modificación cirrótica.

Evolución

Con el diagnóstico de infección por *G. lamblia* se instauró tratamiento antibiótico con metronidazol 250 mg/8 h, y el paciente presentó una respuesta clínica rápidamente favorable, con deposiciones normales al alta. La ascitis y los edemas que desarrolló durante su ingreso respondieron satisfactoriamente con el tratamiento diurético.

El paciente ha seguido asintomático tras las revisiones, por lo que no se ha realizado un control endoscópico para confirmar la erradicación; asimismo, presentó una buena evolución clínico-analítica de la hepatopatía tras la abstinencia alcohólica.

DISCUSIÓN

La infección sintomática por *G. lamblia* puede implicar la aparición de un elevado número de síntomas, como diarrea aguda o crónica (32-100% de los casos), dolor abdo-

minal (75-83% de los casos), y de otros síntomas, como náuseas, vómitos, anorexia, pérdida de peso, astenia, fiebre y, ocasionalmente, depresión en cuadros de infección crónica^{4,5}. El paciente presentaba una notable pérdida de peso y un síndrome general, con síntomas depresivos de 4 meses de evolución. Todo ello, en nuestro medio, es una forma muy infrecuente de presentación de esta parasitosis, especialmente en los adultos. Las manifestaciones extraintestinales son raras.

Se desconoce la patogenia de la diarrea causada por la giardiasis. Los mecanismos propuestos son multifactoriales y comprenden los siguientes: oclusión mecánica de la mucosa, competencia del parásito y el huésped por los nutrientes, lesión directa del epitelio (migración de células inmaduras a la superficie de las vellosidades), mecanismos de mediación inmune y alteración de la motilidad⁶.

Aunque se trata fundamentalmente de una infección intraluminal, puede producirse también una invasión de la mucosa, favorecida por los mecanismos que reducen la integridad de la barrera intestinal, lo que permite la exposición del microorganismo a los mecanismos de vigilancia inmunológica⁷.

La variación antigénica a la que se ve sometido el protozoo (*variant-specific surface proteins* [VSP]) está condicionada tanto por mecanismos biológicos como inmunológicos, permite la adaptación a un huésped concreto y evita el reconocimiento y la eliminación por la respuesta inmune⁸. La inmunidad del huésped desempeña un papel fundamental para limitar la gravedad de la giardiasis. La respuesta inmune se caracteriza por una potente respuesta de anticuerpos frente a las VSP, lo cual sugiere que éste es el principal mecanismo en el control de la infección⁹. Se ha observado una asociación llamativa con las disgamaglobulinemias (la mayoría de los pacientes tienen deficiencias de IgA, IgM y valores variables de IgG). Los individuos con inmunodeficiencia común variable infectados desarrollan un cuadro grave de diarrea y malabsorción, con cambios histológicos similares a la enfermedad celíaca que se resuelven con el tratamiento. La inmunidad celular podría contribuir al cuadro clínico por los cambios inflamatorios que induce, aunque su influencia no está bien establecida.

No hay ninguna prueba de laboratorio específica o test serológico de utilidad para el diagnóstico, ni se observa eosinofilia. La eliminación de quistes y trofozoítos en las heces es intermitente, por lo que su búsqueda tiene una sensibilidad tan sólo del 50%. Mediante técnicas de enzimo-inmunoanálisis e inmunofluorescencia directa en muestras fecales para buscar antígenos de *Giardia*, se alcanza una sensibilidad superior al 90%, con una especificidad cercana al 100%¹⁰.

Las alteraciones radiológicas y endoscópicas son inespecíficas. La biopsia duodenal es, casi siempre, estructuralmente normal. Sin embargo, si se examina el contenido duodenal o la parte luminal de la biopsia teñida con Giemsa, la *Giardia* se identifica con facilidad, con una sensibilidad de la técnica del 80%. En nuestro caso, el aspecto endoscópico del intestino delgado y el estudio ra-

diológico mostraban mínimas alteraciones del patrón mucoso, por lo que se tomaron biopsias que, como hemos señalado anteriormente, permitieron el diagnóstico.

Para el tratamiento se utilizan el metronidazol (250 mg/8 h durante 5 días para los adultos, o de 15 mg/kg/día en 3 dosis para los niños) o el tinidazol (dosis única de 2 g en adultos o 50 mg/kg en niños) que tienen una eficacia superior al 90% en la erradicación¹¹. La reinfección y el fracaso del tratamiento se tratan con fármacos alternativos (furazolidona, quinacrina, paramomicina, albendazol y nitazoxanida), con una combinación de fármacos o con el mismo fármaco durante un tiempo más prolongado, o una dosis más elevada. Ante repetidos fracasos del tratamiento debe estudiarse la presencia de una inmunodeficiencia subyacente¹².

La prevención requiere interrumpir la transmisión fecal-oral. La eliminación de los quistes puede conseguirse mediante el hervido, la halogenación (uso de cloro, o mejor yodo) o el filtrado del agua de consumo¹³. La transmisión persona-persona es más difícil de controlar, en lo que respecta a la higiene cuidadosa y el tratamiento de los pacientes sintomáticos y asintomáticos. Este último aspecto es más controvertido, especialmente en áreas endémicas con alto riesgo de reinfección.

BIBLIOGRAFÍA

- Hill DR. *Giardia lamblia*. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2888-94.
- Farthing MJ, Mata L, Urrutia JJ, Kronmal RA. Natural history of *Giardia* infection of infants and children in rural Guatemala and its impact on physical growth. Am J Clin Nutr. 1986;43:395-405.
- Fraser D, Dagan R, Naggan L, et al. Natural history of *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium* infections in a cohort of Israeli Bedouin infants: a study of a population in transition. Am J Trop Med Hyg. 1997;57:544-9.
- Huston CD, Guerrant LR. Intestinal Protozoa. En: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. Gastrointestinal and liver disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Science; 2002. p. 1933-50.
- Leder K, Weller PF. Giardiasis. UpToDate. 2003;11.
- Rivera M, De la Parte MA, Hurtado P, Magaldi L, Collazo M. Intestinal giardiasis. Mini-review. Invest Clin. 2002;43:119-28.
- Saha TK, Ghosh TK. Invasión of small intestinal mucosa by *Giardia lamblia* in man. Gastroenterology. 1977;72:402-5.
- Nash TE. Surface antigenic variation in *Giardia lamblia*. Mol Microbiol. 2002;45:585-90.
- Singer SM, Elmendorf HG, Conrad JT, Nash TE. Biological selection of variant-specific surface proteins in *Giardia lamblia*. Infect Dis. 2001;183:119-24.
- García LS, Shimizu RY. Evaluation of nine immunoassay kits (enzyme immunoassay and direct fluorescence) for detection of *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium parvum* in human fecal specimens. J Clin Microbiol. 1997;35:1526-29.
- Gardner TB, Hill DR. Treatment of giardiasis. Clin Microbiol Rev. 2001;14:114-28.
- Hill DR, Nash TE. Intestinal flagellate and ciliate infections. En: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. Tropical infectious diseases: principles, pathogens, and practice. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 703-20.
- Ongerth JE, Johnson RL, Macdonald SC, et al. Backcountry water treatment to prevent giardiasis. Am J Public Health. 1989;79:1633-7.