

Presença extra-intestinal de cistos unizóicos de *Isospora belli* em paciente com SIDA. Relato de caso

Extraintestinal finding of *Isospora belli* unizoic cysts in a patient with AIDS. Case report

Jacob K. Frenkel¹, Márcia Benedita de Oliveira Silva², João Carlos Saldanha²,
Mario Leon de Silva-Vergara², Dalmo Correia², Cristina Hueb Barata²,
Eliane Lages Silva², Luis Eduardo Ramirez² e Aluizio Prata²

Resumo Descreve-se a presença de cistos unizóicos de *Isospora belli* em linfonodos mesentéricos e de gametócitos no epitélio da vesícula biliar de um paciente brasileiro de 26 anos de idade, com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida que recebeu tratamento, por diversas vezes, com sulfametoxazol-trimetoprim. Discute-se a importância dos cistos teciduais de *I. belli* como possíveis focos de resistência do parasita e a associação destes a episódios de recidivas da infecção mesmo após tratamento com medicação anticoccídios.

Palavras-chaves: *Isospora belli*. Cistos unizóicos. SIDA.

Abstract This report describes the presence of *Isospora belli* unizoic cysts in mesenteric lymph nodes and of gametocytes in the gallbladder epithelium of a 26 year-old Brazilian male patient with Acquired Immune Deficiency Syndrome. This patient had received treatment for several times with sulfamethoxazole-trimethoprim. It is discussed the significance of *I. belli* tissue cysts as possible foci of resistance of the parasite and their association with the infection relapse even post-treatment with anticoccidian medication.

Key-words: *Isospora belli*. Unizoic cysts. AIDS.

A *Isospora belli* é um coccídio parasita humano, cuja transmissão tem sido considerada exclusivamente pela via fecal-oral, sendo o homem seu único hospedeiro. Os sintomas da infecção, geralmente autolimitada, em pacientes imunocompetentes incluem diarreia, esteatorréia, cefaléia, febre, dor abdominal, vômito, desidratação e perda de peso. Em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e naqueles com a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), a infecção por *Isospora belli* apresenta sintomas

semelhantes sendo a diarreia mais fluida, com padrão secretório e curso prolongado causando desidratação intensa e, na maioria das vezes, necessitando de hospitalização. Tem sido relatada a presença de cistos unizóicos extra-intestinais em linfonodos mesentéricos, baço e fígado de alguns pacientes com SIDA, possivelmente podem estar relacionados com recrudescência observada com frequência em pacientes imunossuprimidos^{5,8}. O caso a seguir descrito é o primeiro em paciente brasileiro.

RELATO DO CASO

WLT, 26 anos de idade, masculino, solteiro, natural de Araxá e procedente de Uberaba, MG, Brasil. Paciente com diagnóstico de SIDA desde 1997, quando apresentou herpes zoster, neurotoxoplasmose e diarreia por *I. belli*. Recebeu tratamento específico para *I. belli*, com melhora da sintomatologia, tendo sido iniciada a

terapia anti-retroviral com zidovudina e didanosina, em uso irregular durante dois anos.

Em 1999, foi feito o diagnóstico de tuberculose pulmonar, tratada durante seis meses. Neste período foi introduzida a terapia anti-retroviral com lamivudina, estavudina e efavirenz. Em fevereiro de 2001, foi internado

1. University of New Mexico, Albuquerque, NM. 2. Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro. Uberaba, MG. Trabalho realizado como auxílio da Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (Projeto CDS 2334/98).
Endereço para correspondência: Dr. Jacob K. Frenkel. 1252 Vallecita Drive, Santa Fé, NM 87501-8803, USA.
Recebido para publicação em 26/11/2002
Aceito em 23/5/2003

com síndrome diarreica com quatro dias de evolução, causada por *I. belli*, sendo prescrito sulfamethoxazol-trimetoprim, com regressão dos sintomas. Este mesmo quadro foi observado 30 e 120 dias após sendo, em ambas ocasiões, detectada a presença de *I. belli* e re-introduzido o tratamento específico. Nesta época a contagem de linfócitos T foi a seguinte: CD4: 208 células/mm³, CD8: 1657 células/mm³ e relação CD4/CD8: 0,13. Após novo episódio de síndrome diarreica em setembro de 2001, mesmo tendo recebido sulfamethoxazol-trimetoprim, a excreção de oocistos de *I. belli* persistiu. Foi suspensa a reposição de ácido fólico e complexo B, considerando que suas formulações poderiam conter ácido paraminobenzóico que é um antagonista do sulfamethoxazol-trimetoprim, sendo observada a negatividade de oocistos nas fezes.

Em outubro de 2001, foi internado com história de dor abdominal, vários episódios de diarreia e vômitos, desidratado, tensão arterial 80x40 mmHg, frequência cardíaca de 105 sístoles por minuto, hemoglobina 11g%, hematócrito 28,7%, leucócitos 6.910/mm³, plaquetas 73.000/mm³, creatinina 2mg%, proteínas totais 4,9g% (1,8g% de albumina), cálcio 6,6meq/l, potássio 1,2meq/l, sódio 133meq/l, cloro 106meq/l, glicemia 71mg%. Durante esta internação, persistiu o quadro diarreico, com importante perda de peso, anorexia e vômitos. Os hemogramas de controle mostraram pancitopenia severa e contagem de linfócitos T CD4 de 53 células/mm³. No vigésimo dia de internação, apresentou insuficiência respiratória, confusão mental, acidose metabólica e choque séptico, evoluindo com parada cardiorespiratória irreversível. O óbito foi atribuído à septicemia por *Staphylococcus aureus*. A cultura da ponta de cateter venoso isolou *Staphylococcus aureus* multidroga resistente.

Exame histopatológico. Foram examinadas amostras de esôfago, duodeno, íleo, colon, apêndice

e vesícula biliar, sendo encontrados gametócitos (macrogametócito e microgametócito) no epitélio da vesícula biliar (Figuras 1bc) e cistos unicelulares em três linfonodos, de origem mesentérica (Figuras 1a, 2abc, 3abc).

Os seis cistos tinham morfologia irregular, três mediam 10,3x7,8, 10,9x4,7 e 11,9x10,9mm, com a parede usualmente fina, mas podendo variar de 0,7 a 1,7mm de espessura (Figuras 3abc). O único zoíto dentro do cisto foi bem demonstrado após coloração por hematoxilina-eosina (HE). Os outros três mediam 7,2x3,2, 7,6x2,6 e 7,8x2,8 mm. Um único núcleo aparece vesicular e o citoplasma corado uniformemente de vermelho. A área total do parasita variou de 16,0 a 17,9mm².

Após coloração pelo ácido periódico-Schiff (PAS) e por HE, foram vistos grânulos intensamente corados de vermelho formando 1 a 3 grupos, 2 dos quais ao redor do núcleo. A parede do vacúolo se corou mais fracamente, semelhantemente a tecido conjuntivo (Figura 2). À coloração pelo Giemsa, os cistos foram de difícil visualização, apresentando núcleo pálido e citoplasma ligeiramente eosinofílico, sendo reconhecidos pela sua forma (Figura 1a).

Abscessos de 1-2mm de diâmetro, com colônias de micrococos, foram vistos no miocárdio e na válvula mitral. Embolia séptica foi detectada no fígado, baço, rins, pâncreas, estômago, intestino delgado e nos pulmões, este último apresentando também broncopneumonia confluyente. Evidenciou-se ainda orquite granulomatosa com bacilos ácool-ácido-resistentes e atrofia do epitélio germinal.

O óbito do paciente foi atribuído à septicemia aguda por *Staphylococcus aureus*, confirmada por hemoculturas.

DISCUSSÃO

O presente relato de isosporíase humana com localização extra-intestinal é o primeiro descrito no Brasil e, provavelmente, o quinto na literatura. Todos os casos já descritos foram associados a pacientes HIV(+)/SIDA e demonstraram cistos unizóicos ou monozóicos preferencialmente em linfonodos mesentéricos e traqueobronqueais, no fígado e baço além da presença de cistos teciduais na mucosa intestinal^{6 8 9}. Experimentalmente, tem sido observado estágios extra-intestinais de *Isospora felis* e *Isospora rivolta* em linfonodos mesentéricos, fígado, baço, pulmão e cérebro de gatos jovens³.

Um dado polêmico na literatura está relacionado com a origem dos cistos unizóicos extra-intestinais evidenciados em pacientes com HIV(+)/SIDA, pois não se sabe se resultam da ingestão de oocistos ou do ciclo entérico. De acordo com a hipótese de Lindsay et al⁵, os cistos extra-intestinais seriam originados de merozoítos produzidos no intestino ou em outros sítios extra-intestinais, que através das vias linfáticas ou sanguíneas poderiam ser disseminados. Este fato é

reforçado pela presença de estágios sexuais de *I. belli* no epitélio da vesícula biliar associado a cistos unizóicos nos linfonodos mesentéricos evidenciados neste trabalho, assim como pelos dados de Benator et al¹, que observaram estágios assexuais e sexuais no epitélio do ducto biliar e de Comin & Santucci² que detectaram merozoítos no lúmen intestinal, lâmina própria e dentro de canais linfáticos. Contudo, a questão permanece em aberto diante do pequeno número de casos descritos na literatura, sendo fundamental a caracterização dessas formas com técnicas de microscopia eletrônica, imunohistoquímica e/ou moleculares.

Outro fato importante observado na literatura é a freqüente ocorrência de recidivas por *I. belli*, tanto em pacientes imunocompetentes como em imunossuprimidos. Segundo Lindsay et al⁵ as recidivas, provavelmente, seriam decorrentes da presença de zoítos quiescentes dentro de cistos extra-intestinais os quais seriam menos susceptíveis aos tratamentos anticoccídios. Esta situação é similar à observada em encefalites por toxoplasmose em pacientes com SIDA,

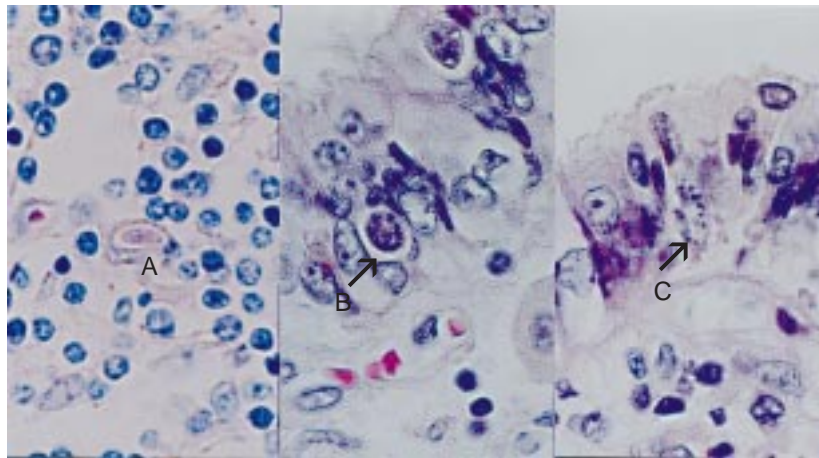


Figura 1a: Cisto monozóico do linfonodo, Giemsa, 575x; **b:** Macrogametócito e **c:** Microgametócito de *Isospora belli* em vesícula biliar do paciente. HE, 575x.

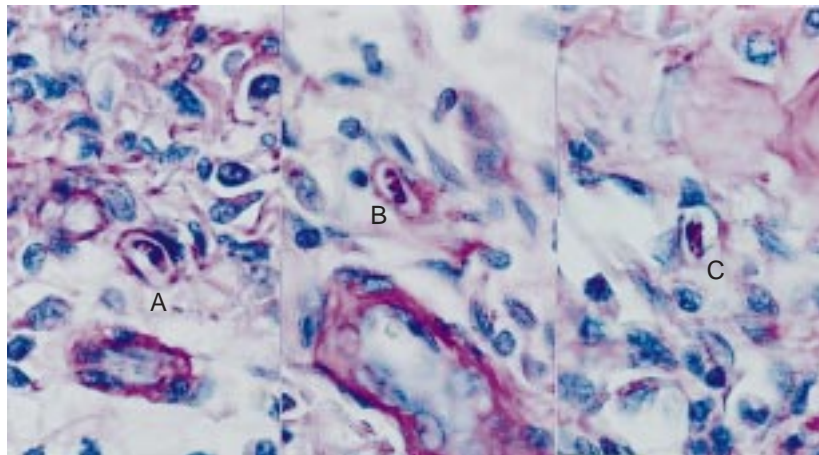


Figura 2a, b, c: Cistos unizóicos ao redor do linfonodo (a e b) ou dentro(c), PASH, 575x. Os grânulos PAS-positivos estão agrupados em dois ou três grupos ou estão distribuídos irregularmente.

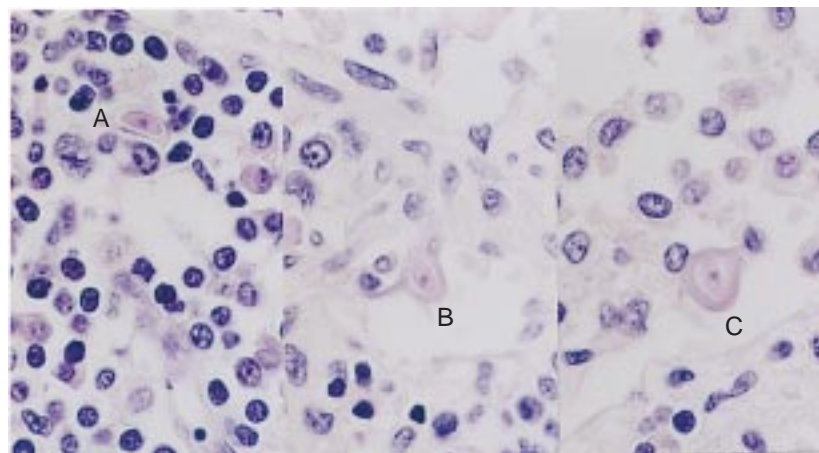


Figura 3a,b, c: Cistos unizóicos de linfonodos provavelmente mesentéricos do paciente, HE, 575x

onde a recidiva é comum e é causada por estágios císticos com bradizoítos latentes⁴.

A importância da resposta imune celular na infecção por coccídios é bem evidenciada na criptosporidiose onde o tratamento com anti-retrovirais estimula a resposta imunológica do paciente com SIDA, aumentando o número de linfócitos CD4 que está diretamente relacionado com o controle da infecção e seus sintomas⁷. Entretanto, no caso aqui relatado, apesar do paciente ter sido tratado repetidas vezes com sulfamethoxazol-trimetoprim e ter recebido tratamentos anti-retrovirais apresentando índices de linfócitos T CD4

superiores a 208/mm³, a infecção persistiu com a detecção de oocistos de *I. belli* nas fezes. O encontro de cistos unizóicos neste paciente revela parcial sensibilidade à quimioterapia, com a persistência do parasita, fato que pode estar diretamente relacionado com a ocorrência de recidivas. De acordo com estes achados fica evidente a necessidade de mais estudos sobre a importância da resposta celular do hospedeiro em relação à infecção por *I. belli* e ainda, se a presença tecidual dos cistos unizóicos extra-intestinais, seria um mecanismo de escape do parasita à ação quimioterápica dos anticoccídios.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Javier Lazo do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, por medir as células com Morphometria Leica Q500 MC e a João Norberto de Oliveira do Departamento de Histologia (Microscopia eletrônica), FMTM, pelas fotografias que acompanham este trabalho.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Benator DA, French AL, Beaudet LM, Levy CS, Orenstein JM. *Isoospora belli* infection associated with acalculous cholecystitis in a patient with AIDS. *Annals of Internal Medicine* 121: 663-664, 1994.
2. Comin CE, Santucci M. Submicroscopic profile of *Isoospora belli* enteritis with in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Ultrastructural Pathology* 18: 473-482, 1994.
3. Dubey JP, Frenkel JK. Extra-intestinal stages of *Isoospora felis* and *I. rivolta* (Protozoa: Eimeriidae) in cats. *The Journal of Protozoology* 19:89-92, 1972.
4. Frenkel JK, Nelson BM, Arias-Stella J. Immunosuppression and toxoplasmic encephalitis: Clinical and Experimental aspects. *Human Pathology* 6:97-111, 1975.
5. Lindsay DS, Dubey JP, Toivio-Kinnucan MA, Michiels JF, Blagburn BL. Examination of extraintestinal tissue cysts of *Isoospora belli*. *Journal of Parasitology* 83:620-625, 1997.
6. Michiels JF, Hofman P, Bernard E, Saint Paul MC, Boissy C, Mondain V, Le Fichoux Y, Loubiere R. Intestinal and extraintestinal *Isoospora belli* infection in an AIDS patient. A second case report. *Pathology Research and Practice* 190:1089-1093, 1994.
7. Navin TR, Weber R, Vugia DJ, Rinland D, Roberts JM, Addiss DG. Declining CD4+ T-lymphocyte counts are associated with increased risk of enteric parasitosis and chronic diarrhea: results of a 3-year longitudinal study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 20:154-159, 1999.
8. Restrepo C, Macher AM, Radany EH. Disseminated extraintestinal isosporiasis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *American Journal of Clinical Pathology* 87: 536-542, 1987.
9. Velasquez JN, Carnevale S, Mariano M, Kuo LH, Caballero A, Chertcoff A, Ibañez C, Bozzini JP. Isosporosis and unizóite tissue cysts in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Human Pathology* 32: 500-505, 2001.