

Blastocystis hominis un agente patógeno controversial en la génesis de enfermedades gastrointestinales y alérgicas

MA Vichido-Luna,* EM Toro-Monjaraz,** E Montijo-Barrios,** A Huante-Anaya,***
 R Cervantes-Bustamante,**** JA Ramírez-Mayans*****

RESUMEN

Introducción: *Blastocystis hominis* es un protozoario considerado previamente como parte de la microbiota del colon en los seres humanos, y es el agente parasitario más comúnmente encontrado en muestras de heces humanas. En los últimos años se ha visto relacionado con diferentes entidades que afectan al tracto gastrointestinal. Sin embargo, recientemente también se ha relacionado con enfermedades alérgicas tales como urticaria, rinitis alérgica, angioedema y asma. **Objetivo:** Hacer una revisión sobre la controversia y posibles explicaciones que existen en relación con la patogenicidad *Blastocystis hominis* en patologías gastrointestinales y alérgicas. **Discusión:** Ante esta situación se hizo un análisis de los coproparasitoscópicos practicados en el Instituto Nacional de Pediatría, de enero del 2003 a octubre del 2015. En la base de datos se identificó un total de 9,637 muestras fecales, de las cuales 2,409 (24.99%) fueron enviados con diagnóstico relacionado con una patología gastrointestinal, y 1,890 con un diagnóstico relacionado con enfermedades de origen alérgico (19.61%). Existe una posible relación entre *Blastocystis hominis* y el desarrollo de enfermedades alérgicas y posiblemente se puedan explicar por su patogenicidad a nivel de la mucosa intestinal, la microbiota y la respuesta inmune que genera este agente. **Conclusiones:** Hasta el momento podemos mencionar la frecuente presencia en muestras fecales de *Blastocystis hominis* en niños con diferentes enfermedades, no sólo gastrointestinales, sino también en patologías alérgicas.

Palabras clave: *Blastocystis hominis*, parasitosis, patogenicidad, patología gastrointestinal, alergia.

ABSTRACT

Introduction: *Blastocystis hominis* is a protozoan previously considered as part of the microbiota of the colon in humans, and is the parasitic agent most commonly found in human stool samples. In recent years it has been associated with different entities that affect the gastrointestinal tract. However, recently it has also been associated with allergic diseases such as urticaria, allergic rhinitis, angioedema and asthma. **Objective:** To make a review of the dispute and possible explanations that exists in relation to the *Blastocystis hominis* pathogenicity in gastrointestinal and allergic diseases. **Discussion:** In this

* Residente de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.

** Adscrito al Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.

*** Adscrito al Servicio de Informática Médica.

**** Jefe del Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.

***** Jefe del Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.

situation an analysis of the coproparasitoscopic practiced at the National Institute of Pediatrics, January 2003 to October 2015. In the database was a total of 9,637 fecal samples were identified, of which 2,409 (24.99%) were sent to related gastrointestinal pathology diagnosis, and 1,890 with a diagnosis related to diseases of allergic origin (19.61%). There is a possible relationship between *Blastocystis hominis* and the development of allergic diseases and possibly be explained by their pathogenicity level of the intestinal mucosa, the microbiota and the immune response generated by this agent. **Conclusions:** So far we can mention the frequent presence in fecal specimens of *Blastocystis hominis* in children with different diseases, not only gastrointestinal, but also in allergic diseases.

Key words: *Blastocystis hominis*, parasitosis, pathogenicity, gastrointestinal disease, allergies.

INTRODUCCIÓN

Blastocystis hominis (Bh) es un protozoario considerado previamente como parte de la microbiota del colon en los seres humanos, así como de otros de mamíferos, aves, anfibios, reptiles, peces, anélidos y artrópodos.¹ Esta consideración se basaba en su hallazgo frecuente en muestras de materia fecal (coproparasitoscópicos), sobre todo en países en vías de desarrollo en donde se acepta que puede estar presente hasta en el 50% de la población,² incluso se ha llegado a considerar el agente parasitario más comúnmente encontrado en muestras de heces humanas.³ Al igual que otros parásitos la infestación se encuentra asociada con aquellos lugares en donde las condiciones sanitarias son deficientes, a la mala higiene personal, exposición a animales y consumo de agua y alimentos contaminados.⁴

Durante muchos años se consideró como parte de la microbiota normal del colon, aunque recientemente se ha visto relacionado con diferentes entidades que afectan al tracto gastrointestinal (GI) tales como diarrea crónica, dolor abdominal crónico, síndrome de intestino irritable, intolerancia a la lactosa y alteraciones del estado nutricio en niños.⁵⁻⁷ Sin embargo, Bh en los últimos años también se ha relacionado con enfermedades alérgicas tales como urticaria, rinitis alérgica, angioedema y asma.^{8,9} El objetivo del presente artículo es hacer una revisión sobre la controversia y posibles explicaciones que existen en relación con la patogenicidad Bh en patologías GI y alérgicas.

PATOGENICIDAD DE BLASTOCYSTIS HOMINIS

Blastocystis hominis del reino Chromista, clase *Blastocystea*, Subphylum *Opalinata*, es un eucariote unicelular que inicialmente fue clasificado como levadura, sin embargo, dadas sus características posteriormente se consideró un protista.⁴ Actualmente se considera dentro del grupo de *Stramenopiles* (microorganismos que comparten características con algas y parásitos).¹⁰⁻¹⁴ Los tamaños y formas varían según el hospedero, subtipo, cultivo, edad de los especímenes, exposición a oxígeno, entre otras variables, y puede ser encontrado en cuatro diferentes formas: vacuolar, quiste, granular y ameboide⁴ (Figura 1).

A pesar de que *Blastocystis hominis* (Bh) fue descrito por primera vez hace 100 años, todavía se sabe poco acerca de su patogenicidad, diversidad genética, así como de la respuesta del huésped y la necesidad del tratamiento.

El verdadero papel que juega Bh ha sido motivo de controversia, tanto en su fisiopatología, como en relación con las enfermedades que derivan de éste. Algunos autores hasta la fecha lo siguen considerando comensal habitual del colon.¹ Por otro lado, se sabe que Bh pudo haber cambiado su papel, y de ser un comensal se considera un agente potencialmente patógeno. Algunos autores mencionan que quizás siempre fue un patógeno oculto dado su frecuente hallazgo en coproparasitoscópicos de pacientes en países en vía de desarrollo.^{7,15}

La capacidad de Bh de afectar diferentes áreas del cuerpo humano se ha descrito por separado, haciendo énfasis sólo en su patogenicidad a nivel gastrointestinal o en sus repercusiones a nivel inmunológico.

El grado de afectación potencial que ejerce Bh se da en función a variables como el genotipo y subtipo (ST) de *Blastocystis hominis*, carga parasitaria y características clínicas e inmunológicas del hospedero.¹⁶⁻¹⁸ A la fecha se han descrito 17 subtipos de Bh en distintas especies animales. En las heces humanas sólo se han encontrado los ST del 1 al 9, siendo el más frecuente ST3,¹⁹⁻²¹ el cual se ha relacionado con síntomas alérgicos como urticaria,²² o síntomas gastrointestinales leves.²³ El ST2 se ha encontrado asociado con síntomas como diarrea y manifestaciones alérgicas.^{20,24} Este subtipo se ha logrado aislar en pacientes con diarrea en países en vías de desarrollo como Colombia, en donde el 100% de sus sujetos estudiados sintomáticos tenían *Blastocystis hominis* ST2, y los pacientes asintomáticos todos presentaban *Blastocystis hominis* ST1.²⁵ En cuanto a ST4 se ha relacionado con diarrea severa;⁹ al igual que ST8, sin embargo, este último es raramente encontrado en seres humanos.²²

DISCUSIÓN

Demostrar el grado en el que *Blastocystis hominis* (Bh) juega un papel en la presencia de enfermedades gastrointestinales y alérgicas ha sido tema de controversia,

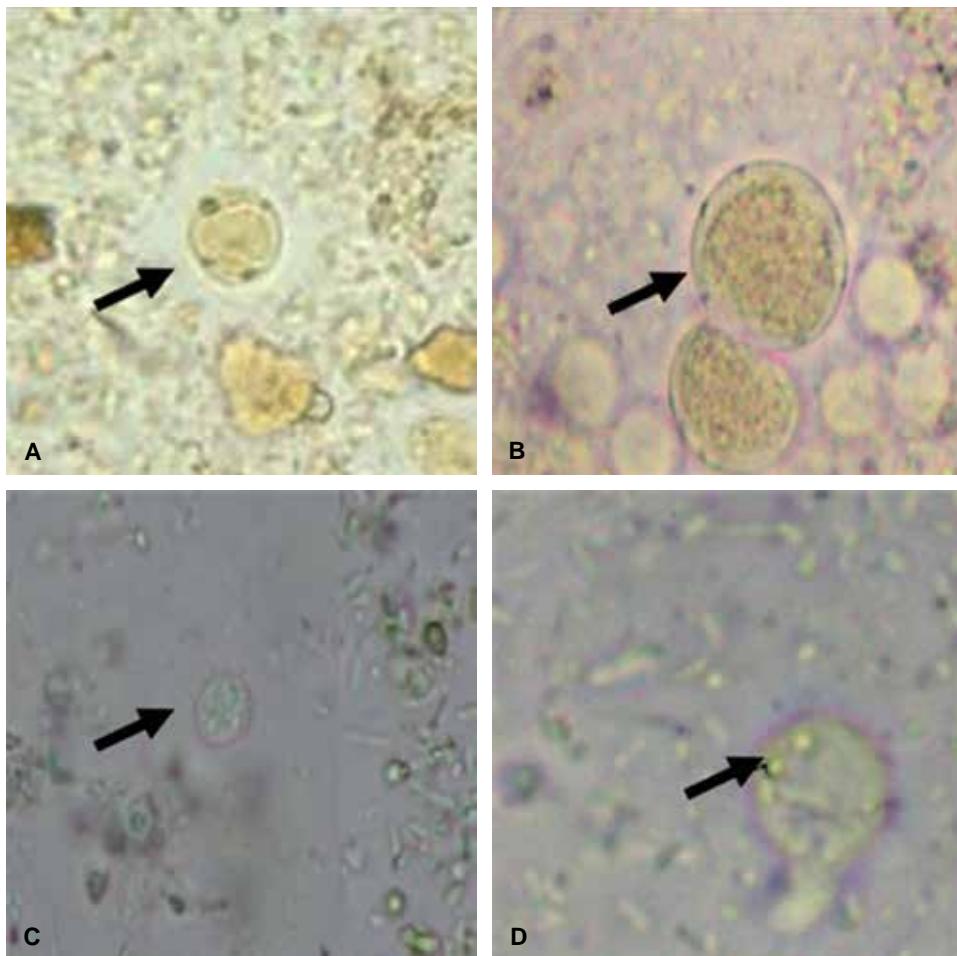


Figura 1.

Se muestran las distintas formas en las que *Bh* puede ser encontrado. **A)** Vacuolar: mide de 5 a 15 μ m, hallazgo más frecuente en heces. **B)** Granular: mide de 15 a 25 μ m. **C)** Quiste: mide de 2 a 3 μ m, es la fase infectante. **D)** Amebaoid: mide de 8-10 μ m, no móvil.

sobre todo al momento de tomar la decisión de iniciar tratamiento contra este agente. Ante esta situación decidimos hacer un análisis sobre la presencia de *Bh* en los estudios coproparasitoscópicos practicados en el Instituto Nacional de Pediatría, durante el periodo de enero del 2003 a octubre del 2015.

En la base de datos se identificó un total de 9,637 muestras fecales con la presencia de *Bh*, de las cuales 2,409 (24.99%) fueron enviadas con diagnóstico relacionado con una patología gastrointestinal, y 1,890 con un diagnóstico relacionado con enfermedades de origen alérgico (19.61%). El resto del total de las muestras (N = 5,338), fueron enviadas con diagnóstico de otras patologías o fueron enviadas sin captura de diagnóstico.

En la figura 2 se muestra la distribución de los diferentes diagnósticos de envío en relación con enfermedades alérgicas, los diagnósticos más frecuentes fueron: rinitis alérgica 54% (N = 1,038), asma 20.9% (N = 393), alergia a alimentos no especificada 5.9% (N = 113), urticaria 5.3% (N = 101), dermatitis atópica 2.8% (N = 54) y en el 5.2% de ellos existía la presencia de más de un diag-

nóstico de enfermedad alérgica tales como urticaria, rinitis alérgica y dermatitis atópica (N = 100). Como puede apreciarse existe una posible relación entre *Blastocystis hominis* y el desarrollo de enfermedades alérgicas como las señaladas anteriormente, y posiblemente se puedan explicar por la patogenidad de *Bh*.

Hablando de *Blastocystis hominis* y su relación con manifestaciones gastrointestinales se han reportado diferentes mecanismos patogénicos: producción de diferentes tipos de proteasas y otras enzimas proteolíticas, degradación de IgA secretora,²⁶ y la producción de citocinas proinflamatorias como IFN- γ , IL-12 y TNF- α , además es capaz de desencadenar una respuesta inadecuada de linfocitos T, monocitos y linfocitos NK, formación de tejido linfático anómalo y antimicrobianos endógenos que alteran la microbiota intestinal;²⁷ esto último es capaz de producir por sí solo una cascada de inflamación intestinal leve y crónica. Este daño a la mucosa intestinal no se mantiene en colon, se propaga a todo el tracto gastrointestinal por vías de señalización no claras actualmente. Este proceso inflamatorio si bien

puede considerarse como leve se mantiene en forma crónica y persistente en la mucosa intestinal, lo cual se ha propuesto como causa de dolor abdominal crónico generado por la infestación de este microorganismo.²⁶ Esta lesión a nivel de la mucosa se puede presentar en la totalidad de la mucosa del intestino delgado comprometiendo la absorción de nutrientes y poniendo en riesgo el estado nutricional de los pacientes pediátricos; este proceso inflamatorio afecta a las microvellosidades del intestino delgado proximal causando una disminución en los niveles de lactasa, lo que trae como consecuencia una malabsorción de lactosa y manifestaciones de intolerancia a la misma tales como distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, etc.; como lo reportado por Montijo y colaboradores,²⁸ quienes encontraron a *Bh* como el agente infeccioso más comúnmente relacionado con pacientes con intolerancia a la lactosa secundaria, en el Instituto Nacional de Pediatría en México.

En cuanto a la relación con manifestaciones alérgicas, *Blastocystis hominis* (*Bh*) es capaz de producir una

respuesta inmune propia de estos agentes parasitarios, caracterizada por: producción de citocinas como IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, promueve la diferenciación de linfocitos Th2, quimiotaxis de eosinófilos, y activa una respuesta IgE,²⁹ generando finalmente una alteración en la homeostasis inmunológica a nivel intestinal y cambios en la microbiota.²² Se ha considerado que esta respuesta generada por *Bh* es capaz de producir síntomas alérgicos como urticaria, sin la presencia de manifestaciones gastrointestinales.^{8,22}

El daño a nivel de la mucosa GI causa lesión de las uniones apretadas del intestino, incrementando la permeabilidad a moléculas proteicas de alto peso molecular, potencialmente alergénicas, generando una respuesta Th2 y como consecuencia alergia alimentaria, como podría ser el caso de la alergia a la proteína de leche de vaca documentada en lactantes con presencia e identificación de *Bh*.³⁰

Existen patologías gastrointestinales como la esofagitis eosinofílica (EEo) que se ha relacionado con un

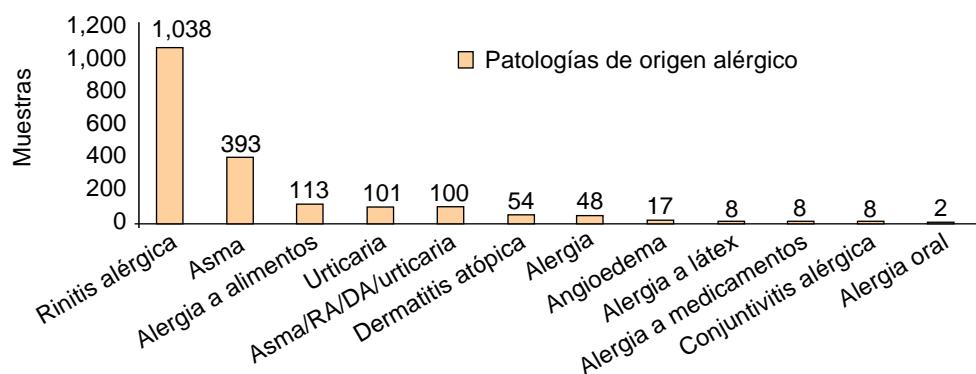


Figura 2. Distribución de las muestras con diagnósticos de envío en relación con enfermedades alérgicas.

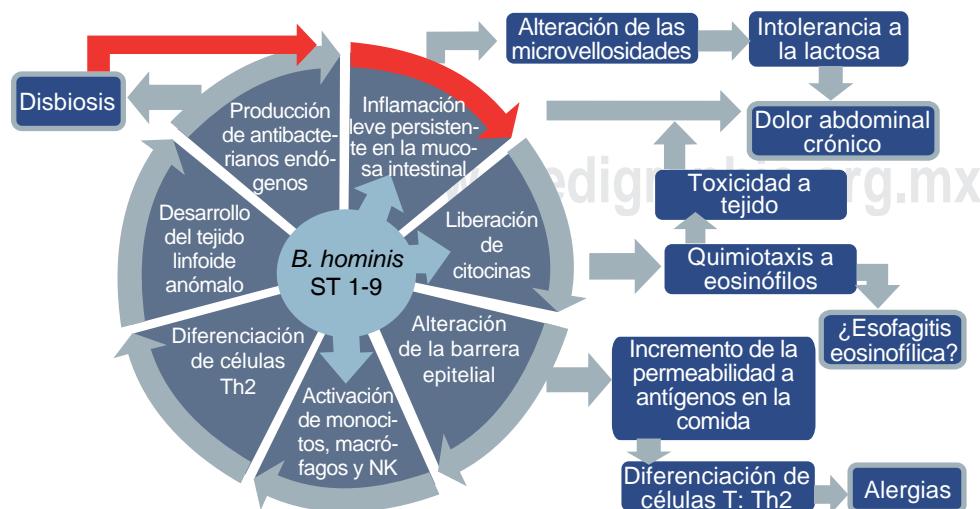


Figura 3.

Esquema que sintetiza la fisiopatología por la cual *B. hominis* es capaz de producir manifestaciones gastrointestinales.

proceso alérgico,^{31,32} sin embargo, se ha descrito también como consecuencia de enfermedades parasitarias.³²⁻³⁴ Si bien, no se ha documentado en la literatura la relación específica entre EEO y *Bh*; consideramos que dadas las características de alergenicidad, lesión a la mucosa y eosinofilia generada por *Bh*; no sería poco probable encontrar a este agente en pacientes con patología gastrointestinal como la EEO (Figura 3).

Dentro de los diagnósticos de envío de las muestras analizadas se encontró un grupo de pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia en estudio, esto es importante ya que en patologías como la deficiencia selectiva de IgA (DSA), inmunodeficiencia primaria (IDP) más frecuente en el ser humano con una prevalencia hasta de 1/1,000,³⁵⁻³⁷ *Blastocystis hominis* es uno de los parásitos más comúnmente encontrados en muestra fecal, al igual que *Giardia lamblia*, *Enterobius vermicularis*, *Toxocara canis* y *Ascaris lumbricoides*; y se ha relacionado con síntomas de alergia hasta en un 41% de estos pacientes.³⁷

CONCLUSIÓN

Con base en lo reportado en la literatura sobre la fisiopatogenia de *Bh*, se podría pensar que éste es un patógeno potencial que ha permanecido oculto u olvidado, y/o debería ser considerado como tal al momento de evaluar el inicio de tratamiento de erradicación. Es necesario, desde luego, llevar a cabo un estudio prospectivo que pueda demostrar en un futuro esta relación en forma clara y evidente; sin embargo, hasta el momento lo que podemos mencionar es la frecuente presencia en muestras fecales de *B. hominis* en niños con diferentes enfermedades, no sólo gastrointestinales, sino también en patologías alérgicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Özçakir O, Güreser S, Ergüven S, Yilmaz YA, Topaloğlu R, Hasçelik G. Türkiye' deki Bir Üniversite Hastanesinde *Blastocystis hominis* Enfeksiyonunun Karakteristiği. *Turkiye Parazitoloji Dergisi*. 2007; 31 (4): 277-282.
- Clark C. Extensive genetic diversity in *Blastocystis hominis*. *Mol Biochem Parasitol*. 1997; 87: 79-83.
- Souppart L, Moussa H, Cian A, Sanciu G, Poirier P, El Alaoui H et al. Subtype analysis of *Blastocystis* isolates from symptomatic patients in Egypt. *Parasitol Res*. 2010; 106 (2): 505-511.
- Parija SC, Jeremiah SS. *Blastocystis*: taxonomy, biology and virulence. *Trop Parasitol*. 2013; 3: 17-25.
- Azizian M, Basati G, Abangah G, Mahmoudi MR, Mirzaei A. Contribution of *Blastocystis hominis* subtypes and associated inflammatory factors in development of irritable bowel syndrome. *Parasitol Res*. 2016; 115 (5): 2003-2009.
- Fouad SA, Basyoni MM, Fahmy RA, Kobaisi MH. The pathogenic role of different *Blastocystis hominis* genotypes isolated from patients with irritable bowel syndrome. *Arab J Gastroenterol*. 2011; 12: 194-200.
- Jiménez DE, Martínez WA, Reyes J, Ramírez ME, Arroyo S, Romero M et al. *Blastocystis* infection is associated with irritable bowel syndrome in a Mexican patient population. *Parasitol Res*. 2012; 110 (3): 1269-1275.
- Hameed DM, Hassanin OM, Zuel-Fakkar NM. Association of *Blastocystis hominis* genetic subtypes with urticaria. *Parasitol Res*. 2011; 108 (3): 553-560.
- Domínguez MV, Guna R, Muñoz C, Gómez-Muñoz MT, Borras R. High prevalence of subtype 4 among isolates of *Blastocystis hominis* from symptomatic patients of a health district of Valencia (Spain). *Parasitol Res*. 2009; 105: 949-955.
- Zierdt CH. *Blastocystis hominis* - past and future. *Clin Microbiol Rev*. 1991; 4 (1): 61-79.
- Zierdt CH, Donnolley CT, Muller J, Constantopoulos G. Biochemical and ultrastructural study of *Blastocystis hominis*. *J Clin Microbiol*. 1988; 26 (5): 965-970.
- Arisue N, Hashimoto T, Yoshikawa H, Nakamura Y, Nakamura G et al. Phylogenetic position of *Blastocystis hominis* and of *Stramenopiles* inferred from multiple molecular sequence data. *J Eukaryot Microbiol*. 2002; 49 (1): 42-53.
- Tan KS. New insights on classification, identification, and clinical relevance of *Blastocystis* spp. *Clin Microbiol Rev*. 2008; 21 (4): 639-665.
- Silberman JD, Sogin ML, Leipe DD, Clark CG. Human parasite finds taxonomic home. *Nature*. 1996; 380 (6573): 398.
- Martínez I, Gutiérrez M, Ruiz L, Ruiz AL, Gutiérrez EM et al. *Blastocystis hominis* y su relación con el estado nutricional de escolares en una comunidad de la sierra de Huayacocotla, Veracruz, México. *Rev Biomed*. 2010; 21: 77-84.
- Pasqui AL, Savini E, Saletti M, Guzzo C, Pucetti L, Auteri A. Chronic urticaria and *Blastocystis hominis* infection: a case report. *Eur Rev Med Pharmacol*. 2004; 8: 117-120.
- Yan Y, Su S, Lai R, Liao H, Ye J et al. Genetic variability of *Blastocystis hominis* isolates in China. *Parasitol Res*. 2006; 99: 597-560.
- Hussein EM, Hussein AM, Eida MM, Atwa MM. Pathophysiological variability of different genotypes of human *Blastocystis hominis* Egyptian isolates in experimentally infected rats. *Parasitol Res*. 2008; 102: 853-860.
- Parkar U, Traub RJ, Vitali S, Elliot A, Levecke B et al. Molecular characterization of *Blastocystis* isolates from zoo animals and their animal-keepers. *Vet Parasitol*. 2010; 169 (1-2): 8-17.
- Roberts T, Stark D, Harkness J, Ellis J. Subtype distribution of *Blastocystis* isolates identified in a Sydney population and pathogenic potential of *Blastocystis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013; 32 (3): 335-343.
- Alfellani MA, Taner D, Jacob AS, Imeede CA, Yoshikawa H et al. Genetic diversity of *Blastocystis* in livestock and zoo animals. *Protist*. 2013; 164 (4): 497-509.
- Katsarou-Katsari A, Vassalos CM, Tzanetou K, Spanakos G, Papadopoulou C, Vakalis N. Acute urticaria associated with amoeboid forms of *Blastocystis* sp. subtype 3. *Acta Derm Venereol*. 2008; 88 (1): 80-81.
- Vogelberg C, Stensvold CR, Monecke S, Ditzen A, Stopsack K et al. *Blastocystis* sp. subtype 2 detection during recurrence of gastrointestinal and urticarial symptoms. *Parasitol Int*. 2010; 59 (3): 469-471.
- Shahar E, Bergman R, Guttmann-Yassky E, Pollack S. Treatment of severe chronic idiopathic urticaria with oral mycophenolate mofetil in patients not responding to antihistamines and/or corticosteroids. *Int J Dermatol*. 2006; 45 (10): 1224-1227.
- Ramírez JD, Sánchez LV, Bautista DC, Corredor AF, Florez AC, Stensvold CR. *Blastocystis* subtypes detected in humans and animals from Colombia. *Infect Genet Evol*. 2013; 22: 223-228.

26. Roberts T, Stark D, Harkness J, Ellis J. Update on the pathogenic potential and treatment options for *Blastocystis* sp. *Gut Pathog.* 2014; 6: 17.
27. Iguchi A, Yoshikawa H, Yamada M, Kimata I, Arizono N. Expression of interferon gamma and proinflammatory cytokines in the cecal mucosa of rats experimentally infected with *Blastocystis* sp. strain RN94-9. *Parasitol Res.* 2009; 105 (1): 135-140.
28. Montijo E, Cazarez JM, Rubio C. Causas de dolor crónico en niños atendidos en el servicio de gastroenterología del Instituto Nacional de Pediatría. (Tesis) México: Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina 2015.
29. Pasqui AL, Savini E, Saletti M, Guzzo C, Pucetti L, Auteri A. Chronic urticaria and *Blastocystis hominis* infection: a case report. *Eur Rev Med Pharmacol.* 2004; 8: 117-120.
30. Smirnova MO, Ruzhitskaia EA, Pampura AN, Prodeus TV. *Blastocystis hominis* infection in a baby with food allergy. *Med Parazitol (Mosk).* 2010; (3): 11-15.
31. Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Vazquez-Elizondo G, Uribe M. Eosinophilic gastroenteritis: a review. *Dig Dis Sci.* 2007; 52 (11): 2904-2911.
32. Reed C, Woosley JT, Dellon ES. Clinical characteristics, treatment outcomes, and resource utilization in children and adults with eosinophilic gastroenteritis. *Dig Liver Dis.* 2015; 47 (3): 197-201.
33. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113 (1): 11-28; quiz 29.
34. Khan S, Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008; 37 (2): 333-348.
35. Stiehm ER. *Immunologic disorders in infants and children.* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996: pp. 423-442.
36. Fainboim L, Geffner J. *Introducción a la inmunología humana.* 4a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1999: pp. 345-372.
37. Bezrodnik L, Di Giovanni D, Ginaca A, Krasovec S, Menard D, Carabajal P et al. Evaluación clínica e inmunológica de 90 pacientes con deficiencia selectiva de inmunoglobulina A. *Arch Argent Pediatr.* 2003; 101 (5): 375-381.

Dirección para correspondencia:
Miguel Ángel Vichido-Luna
Cel: 95-1211-4187
E-mail: vichidozero@hotmail.com