



Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina
Doenças Infecciosas e Parasitárias



Estrongiloidíase

Marcelo Andreetta Corral
Aluno de Doutorado

marcelo.corral@usp.br

Plano de Aula - 2016

- ✓ Histórico e Epidemiologia da Estrongiloidíase
- ✓ O parasito *Strongyloides stercoralis*
 - Morfologia e Biologia
 - Ciclos Biológicos
- ✓ Relação Parasito-Hospedeiro
 - Patologia
- ✓ Diagnósticos

- ✓ Linhas de pesquisa no Laboratório de Imunopatologia da Esquistossomose e Outras Parasitoses – LIM-06 HCFMUSP:
 - Modelo experimental
 - Estrongiloidíase e Imunodepressão
 - Imunodiagnóstico e imunoproteômica

Histórico

- Diarreia da Conchinchina (Louis Normand)
- *Anguilulla stercoralis* → Anguilulose (Bavay, 1876)
- *Strongyloides intestinalis* (Grassi, 1879)
- *Strongyloides stercoralis* (Stiles e Hassall 1902)

(Grove, 1996)

Epidemiologia

- 30 a 100 milhões de pessoas infectadas
- 5,5% de ocorrência no Brasil → Negligenciada
 - 3,9% na região Sudeste do país

(Paula e Costa-Cruz, 2011)

- Difícil determinação da prevalência

(Olsen et al., 2009)

Taxonomia

- Domínio: Eucariota
- Reino: Metazoa
- Filo: Nematoda
- Classe: Chromadorea
- Ordem: Rhabditida
- Família: Strongyloididae
- Gênero: *Strongyloides*
- Espécie: *Strongyloides stercoralis*

(NCBI, 2015)

Aspectos biológicos

Ovo

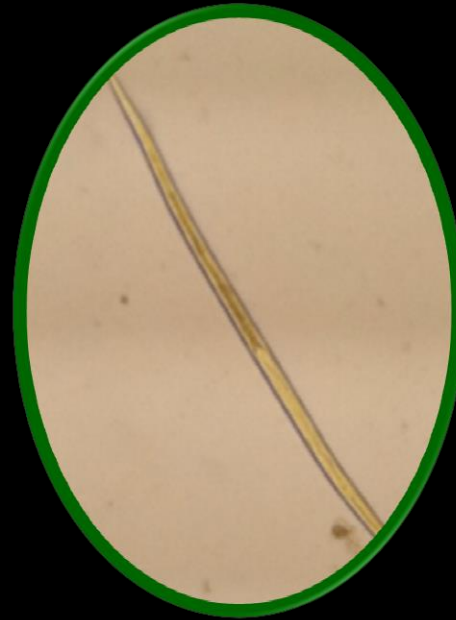


Aspectos biológicos

Larva rabditoide



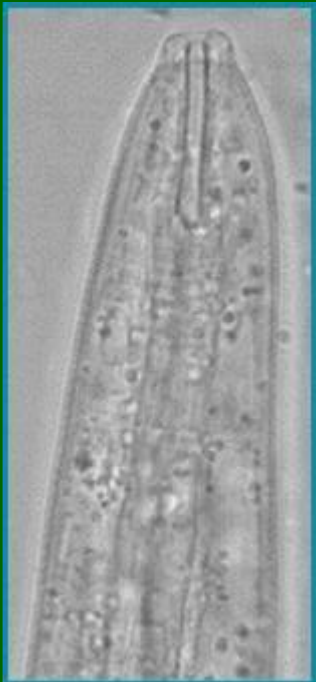
Larva filarioide



Acervo pessoal

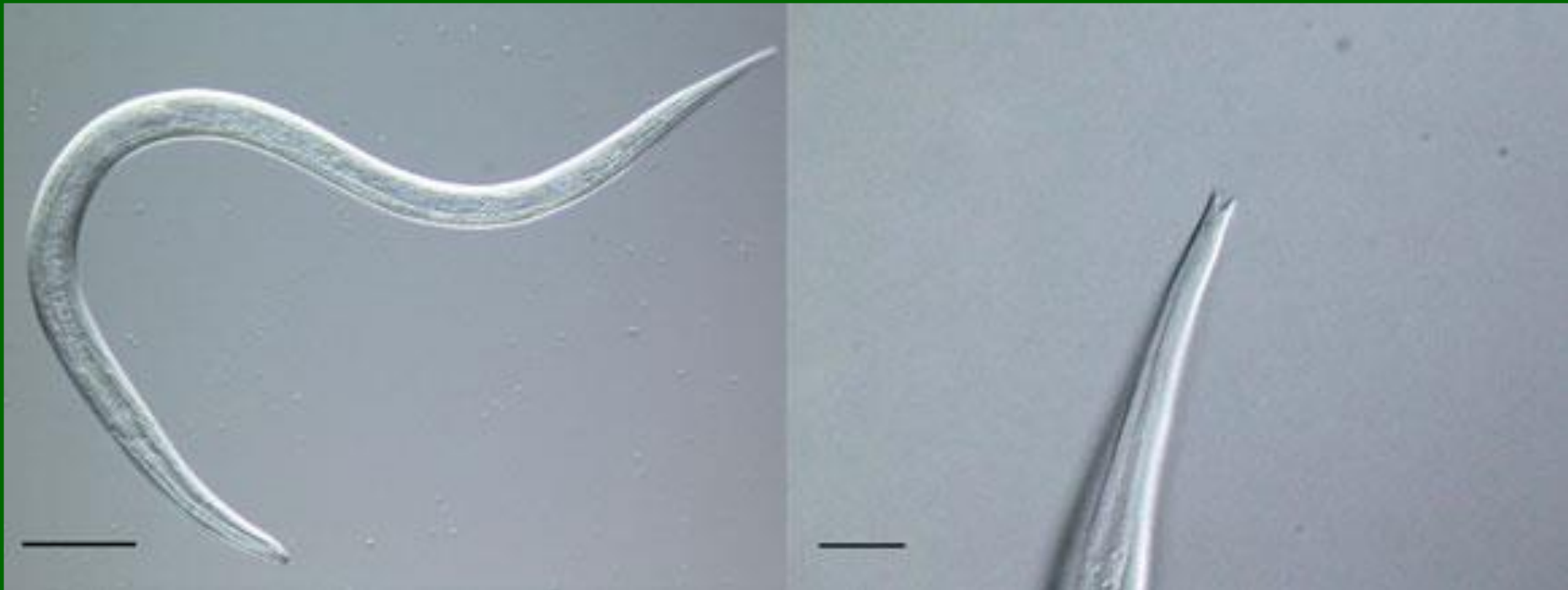
Aspectos biológicos: Comparação entre larvas de *Strongyloides stercoralis* e Ancilostomídeos

Larva Rabditoide	<i>S. stercoralis</i>	Ancilostomídeos
Primórdio genital	visível	Não visível
Vestíbulo bucal	curto	longo



Aspectos biológicos: Comparação entre larvas de *Strongyloides stercoralis* e Ancilostomídeos

Larva Filarioide	<i>S. stercoralis</i>	Ancilostomídeos
cauda	bifurcada	afilada



Aspectos biológicos

Fêmea de Vida Livre

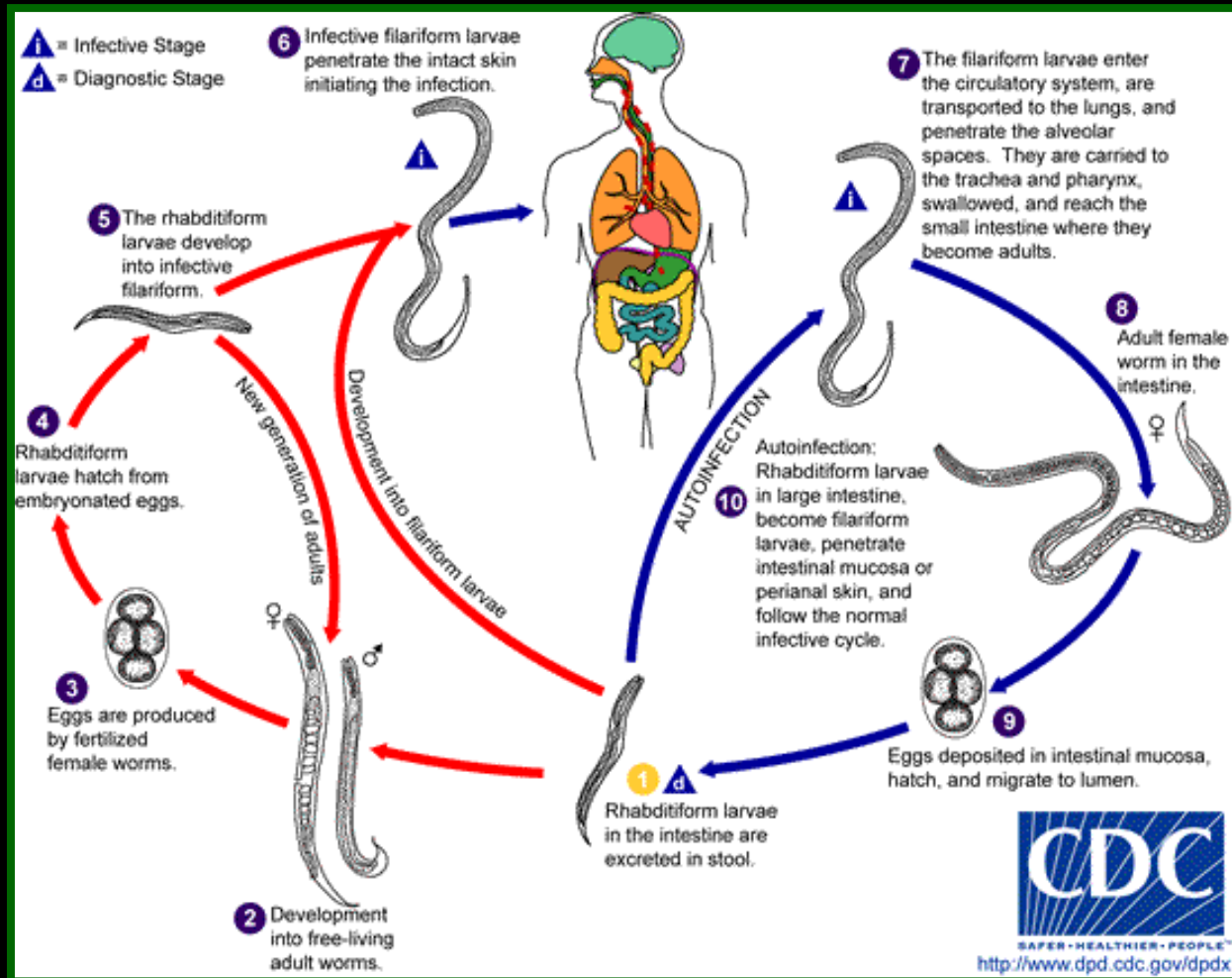
Macho de Vida Livre



Aspectos biológicos



Ciclo biológico



Ciclo biológico

- Determinação do sexo durante a oogênese ou embriogênese (n , $2n$ e $3n$).
- Ambiente (Temperatura e umidade).

Triantaphyllou, Moncol, 1977

Viney, Lok, 2008

Nemetschke et al., 2010

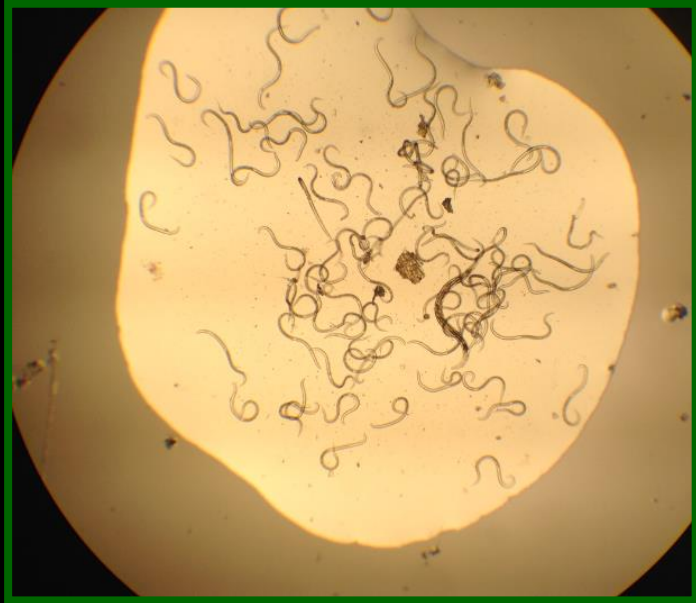
Obtenção de Larvas



Obtenção de Larvas

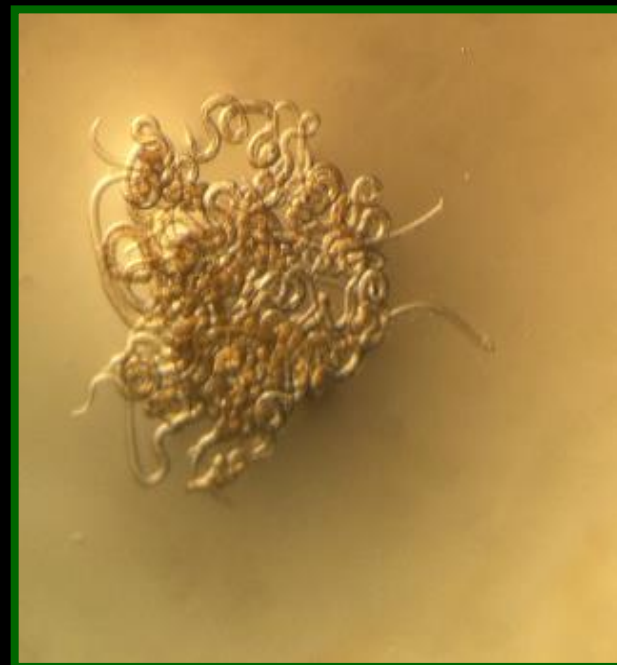


Obtenção de Larvas



Obtenção de Larvas





Fêmeas parasitas



Fêmeas
parasitas
e
OVOS



Fêmeas parasitas



Resposta Imune

- *Strongyloides ratti*
- *Strongyloides venezuelensis*
- Caracterização antígenos
(Costa-Cruz et al., 2003; Gonçalves et al., 2012)
- Modulação sistema imune
(Negrão-Corrêa et al., 2006; Tefé-Silva et al., 2012)

Mecanismos de resposta imunológica

- *Toll-like receptors* estimulam macrófagos que secretam moléculas pró-inflamatórias inespecíficas favorecendo o aumento na secreção de muco intestinal.

(Iriemenamm et al., 2010)

- ✓ Padrão de Resposta Imune **Th2** → **Helminto**
 - IL-3 → basófilos
 - IL-4 → basófilos, Linf. B produção IgE, IgG1, Eosinófilos, contratura da musculatura lisa do intestino
 - IL-5 → Eosinófilos, IgA
 - IL-6 → Granulócitos e Linf. B e T
 - IL-10 e IL-13 → modulação negativa Th1

(Concha, Harrington e Rogers, 2005; Costa-Cruz 2014)

Produção de anticorpos

- IgM, IgA e IgG específicos e IgE
- IgG4 e IgG1

Rossi et al., 1993

Rodrigues et al., 2007

Marcos et al., 2011

Patogenia e Sintomas

- Forma assintomática ou sintomas inespecíficos
 - ✓ Lesões cutâneas
 - ✓ Lesões pulmonares
 - ✓ Lesões intestinais
 - Hiperinfecção
 - Doença disseminada
- 
- Imunossupressão:
- Transplantes
 - Corticosteroides
 - HTLV-1

Gryschek e Siciliano, 2005

Olsen et al., 2009

Aspectos Clínicos

- Variáveis e inespecíficos

Forma aguda

- Lesões papulares e urticária (penetração larvária)
- Tosse seca, dispneia e edema (pulmões)
- Dor abdominal, diarreia, náuseas e vômitos

Forma crônica

- Assintomático, níveis baixos de carga parasitária
- Dor abdominal, epigástrica, náuseas, vômitos e diarreia

Aspectos Clínicos

Imunocomprometidos – uso de corticosteroides:

- Processo de autoinfecção acelerado
 - Hiperinfecção
 - Doença disseminada  Disseminação hematogênica de Enterobactérias
- Taxa de mortalidade > 50% (*Roxby et al., 2009; CDC, 2012*)

Transplante de órgãos

- Subestimado e pouco descrito na literatura
 - 5% dos pacientes tem infecções parasitárias
- Órgão transplantado pode ser fonte de infecção para o receptor
- Necessário diagnóstico precoce e rápido

(Ben-Youssef et al., 2005; Patel et al., 2008)

- Casos de hiperinfecção tem sido documentada após transplante de órgãos:

Renal (*Devault et al., 1989; Valar et al., 2007; Said et al., 2007*)

Hepático (*Vilela et al., 2009*)

Cardíaco (*Shaeffer et al., 2004; Marsry; O'Donnell, 2005*)

Medula óssea (*Orlent et al., 2002; Barsoum, 2004; Dulley et al., 2009*)

- Possivelmente pela utilização de terapia com corticoesteroides

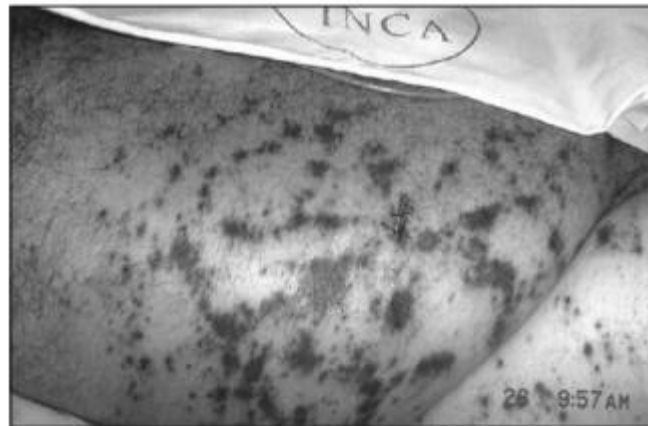


Figura 1 - Lesão Purpúrica Peri-Umbilical na Região Abdominal em Paciente com Câncer Portador de Es-
trongiloidíase Disseminada⁶

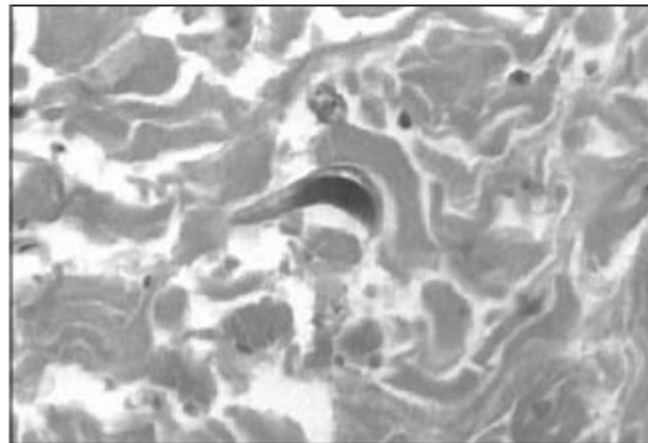


Figura 2 - Fragmento de Pele (corado com hematoxili-
na-eosina) Revelando Larva de *S. Stercoralis* dentro de
Capilar da Derme⁶

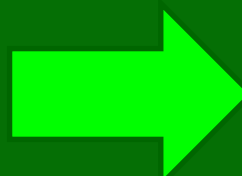
Profilaxia e Tratamento

Profilaxia: Impedir o acesso de larvas filarioides existentes no solo à pele ou às mucosas de hospedeiros suscetíveis.

- Tratamento sanitário adequado para as fezes;
- Lavagem dos alimentos;
- Uso de calçados;
- Identificação, orientação e tratamento do infectado.

Tratamento:

- Ivermectina (200 µg/Kg)
- Derivados benzoimidazólicos:
 - Tiabendazol (25mg/Kg 2x/ dia/ 2 dias)
 - Cambendazol (5mg/Kg)
 - Albendazol (400mg/Kg x 3 dias)



Controle de Cura

Ivermectina – Ivermec®

- Imobilização do verme por meio de uma **paralisia tônica muscular**.
- Interação entre o fármaco e os **canais de cloro** ativados por glutamato em células nervosas e musculares causando hiperpolarização, por meio do aumento da permeabilidade a esses íons.



Diagnóstico

- Parasitológico
- Inmunológico
- Molecular

Diagnóstico parasitológico

Acervo pessoal

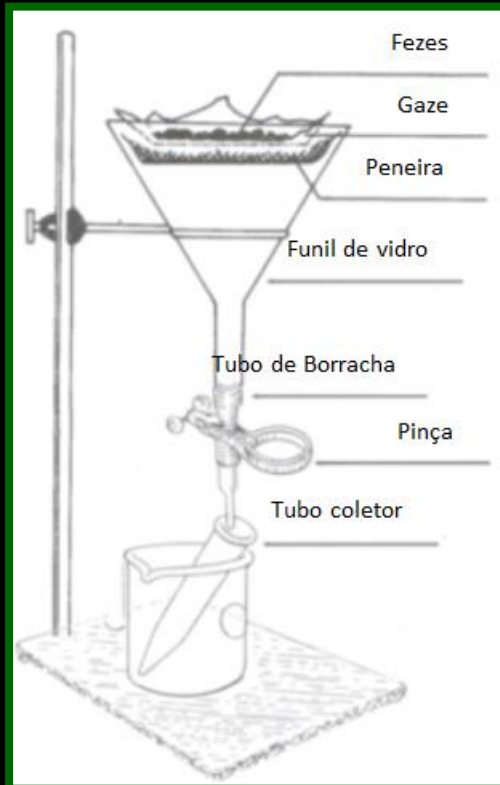


Sedimentação Espontânea

Lutz, 1919;

Hoffman, Pons e Janer, 1934

Diagnóstico parasitológico: Técnica de Baermann (1917)- Moraes (1948)



Diagnóstico parasitológico: Rugai (1954)



Técnicas de Cultura



Acervo pessoal



Cultura em placa de ágar

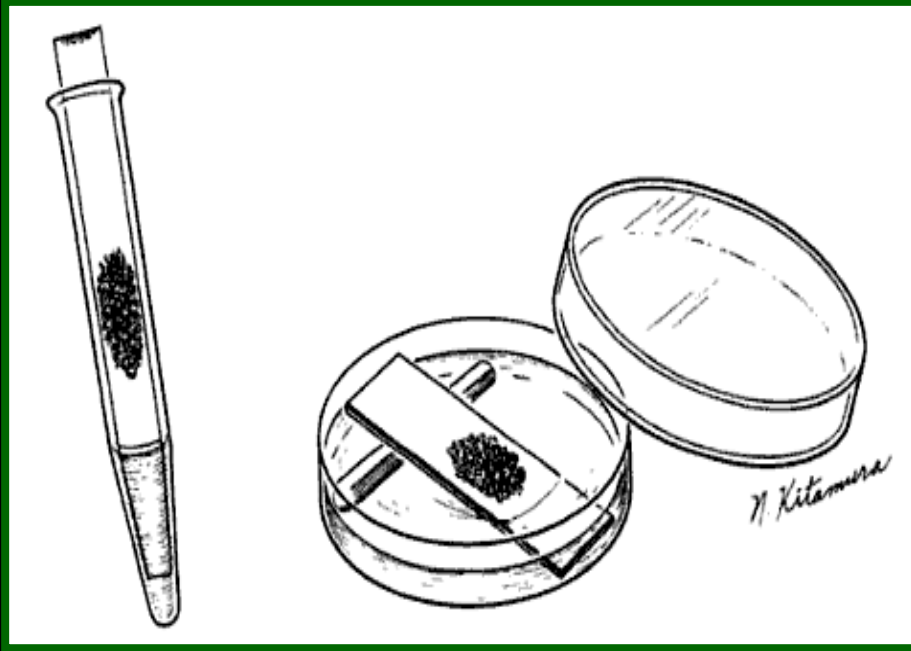
Koga et al., 1991; Paula et al., 2013

Técnicas de Cultura



Métodos de Cultura

De Carli, 2007



Cultura em papel de filtro

Harada e Mori, 1955

Acervo pessoal



Cultura em carvão animal

Looss, 1911

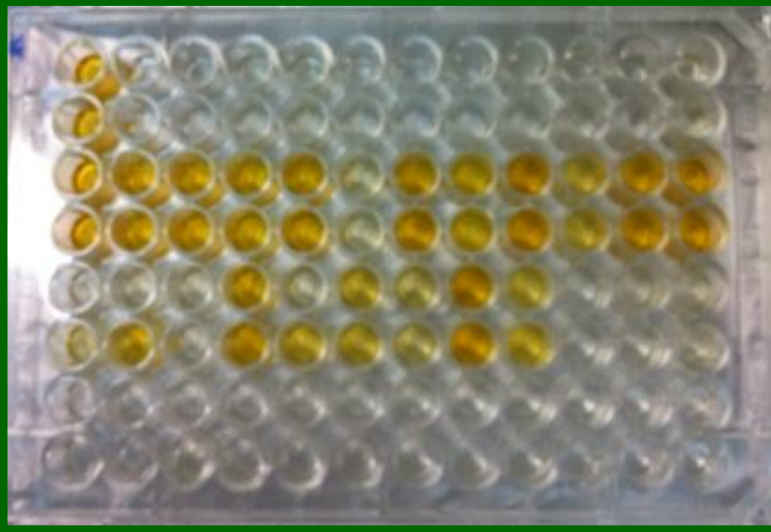
Diagnóstico parasitológico

- Baixa sensibilidade:
 - liberação de larvas nas fezes é irregular e intermitente;
 - Maior número de amostras de fezes analisadas para melhorar sensibilidade.
- 7 amostras para 100% sensibilidade;
- Cultura: demora na liberação do resultado.

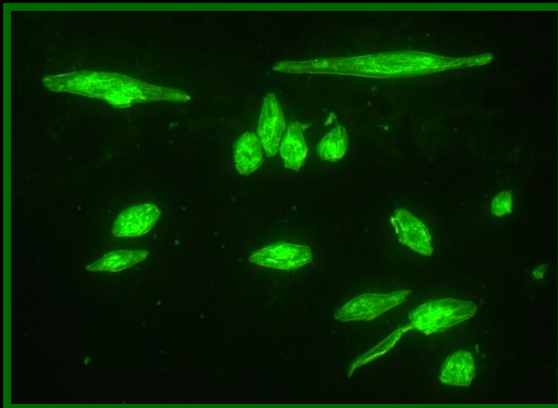
(Uparanukraw et al., 1999; Costa-Cruz et al., 2003)

Sorologia

→ Não dependendo diretamente da eliminação de larvas.



ELISA



RIFI

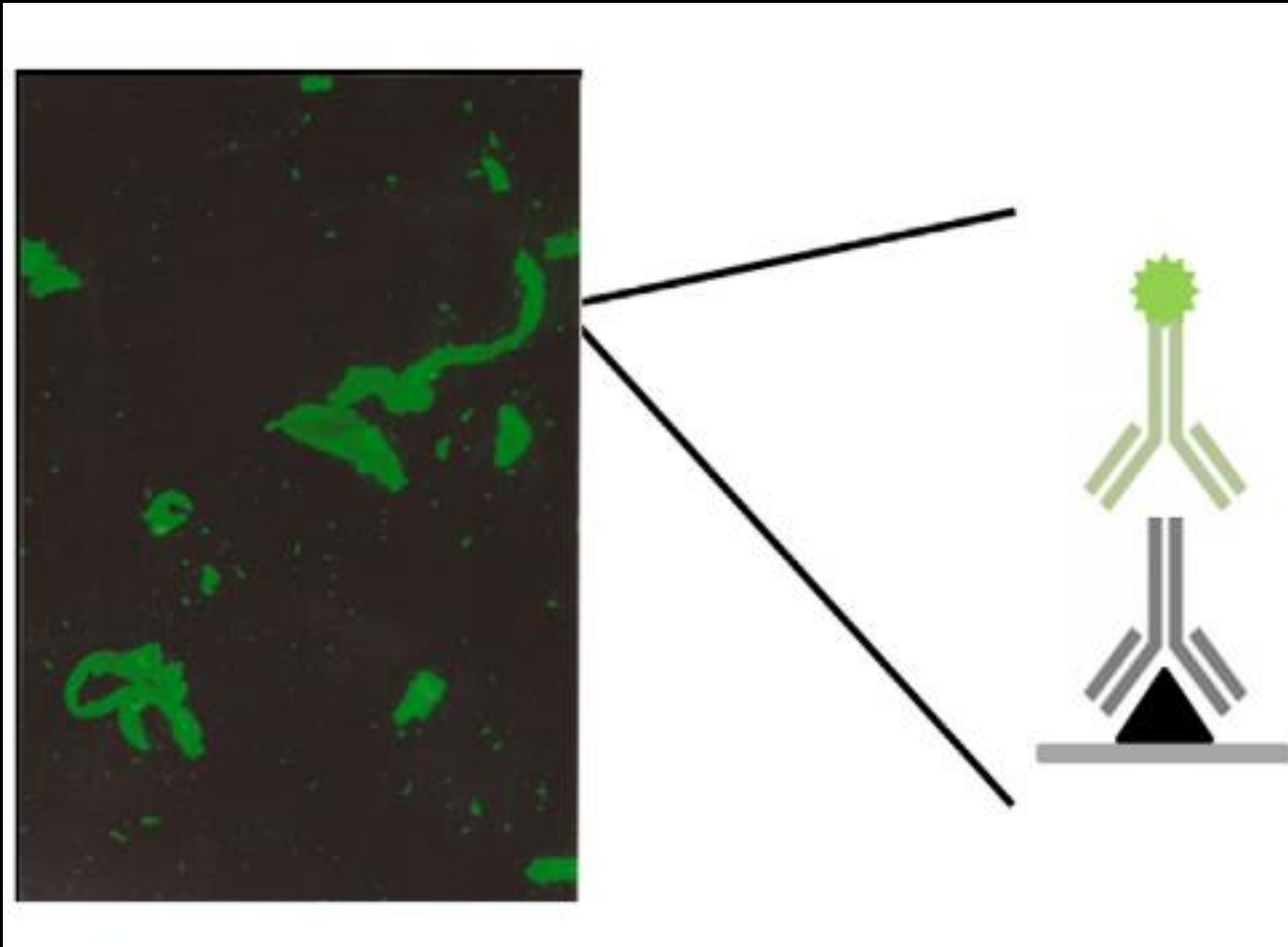


Western-blotting

Sorologia: Antígenos

- Antígeno homólogo
 - *Strongyloides stercoralis*
- Antígeno heterólogo
 - *Strongyloides ratti*
 - *Strongyloides venezuelensis*

(Costa-Cruz et al., 1997, Levenhagen, Costa-Cruz, 2014)



(Levenhagen, Costa-Cruz, 2014)

Diagnóstico Sorológico

RIFI

Antígeno própria larva e/ou cortes de larvas

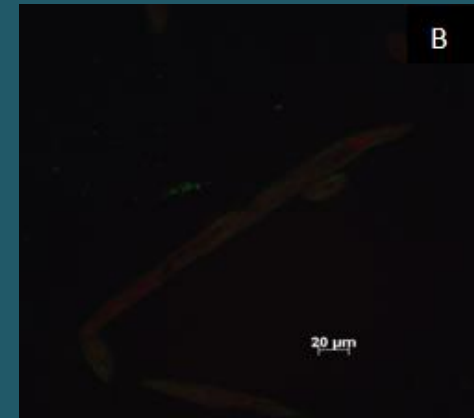
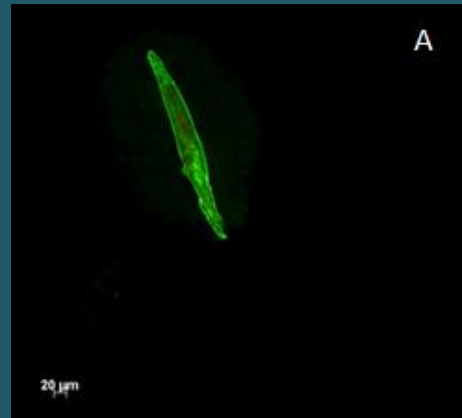
Sensibilidade: 95%
Especificidade: 95,8%

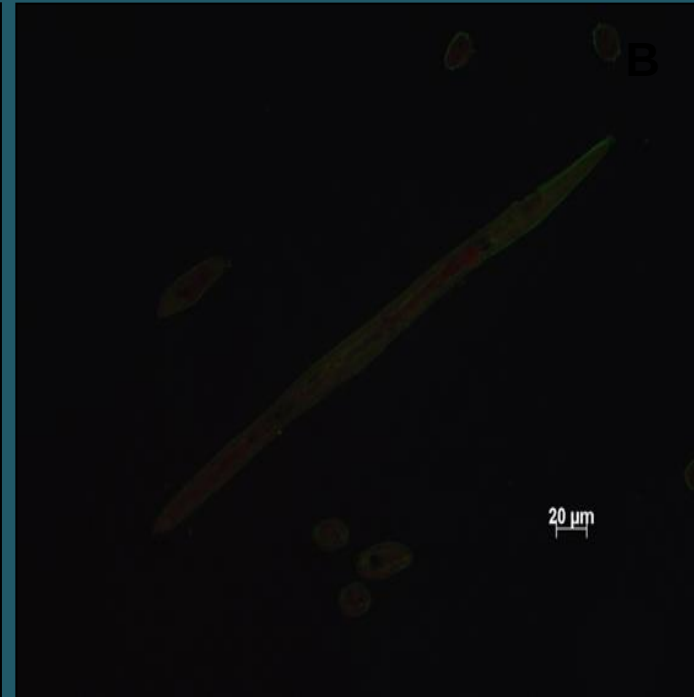
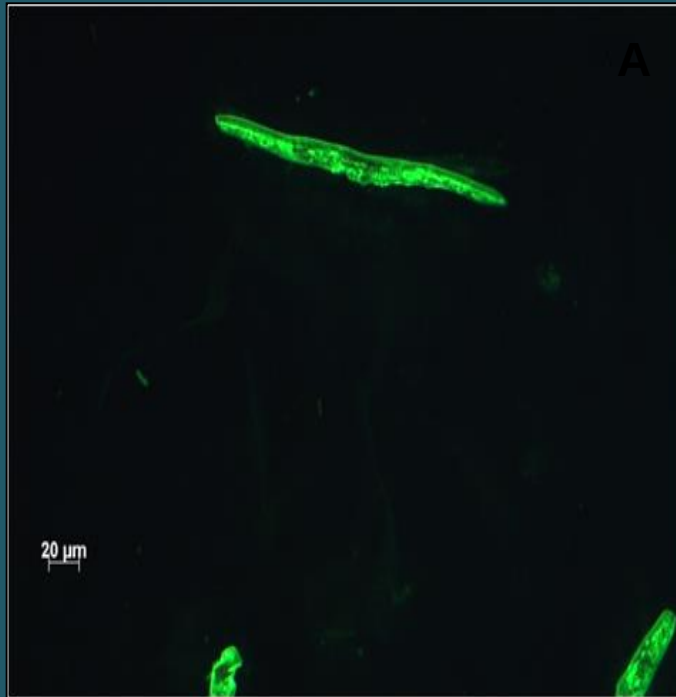
Cortes de larvas filarioides de *S. venezuelensis*
(4 μ), 20X.

(A) Soro positivo

(B) Soro negativo

(C e D) Soro positivo para ancilostomídeo e *S. mansoni*





Cortes de larvas filarioides de *S. venezuelensis* (4 μ), 20X.

(A) Soro de paciente candidato a tx renal positivo

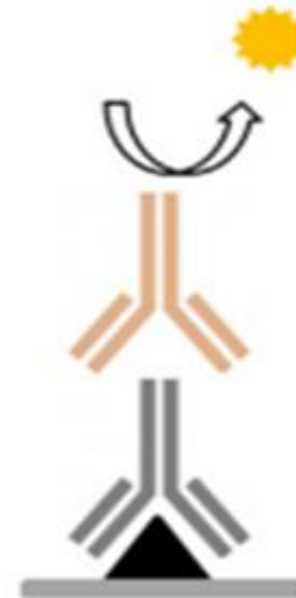
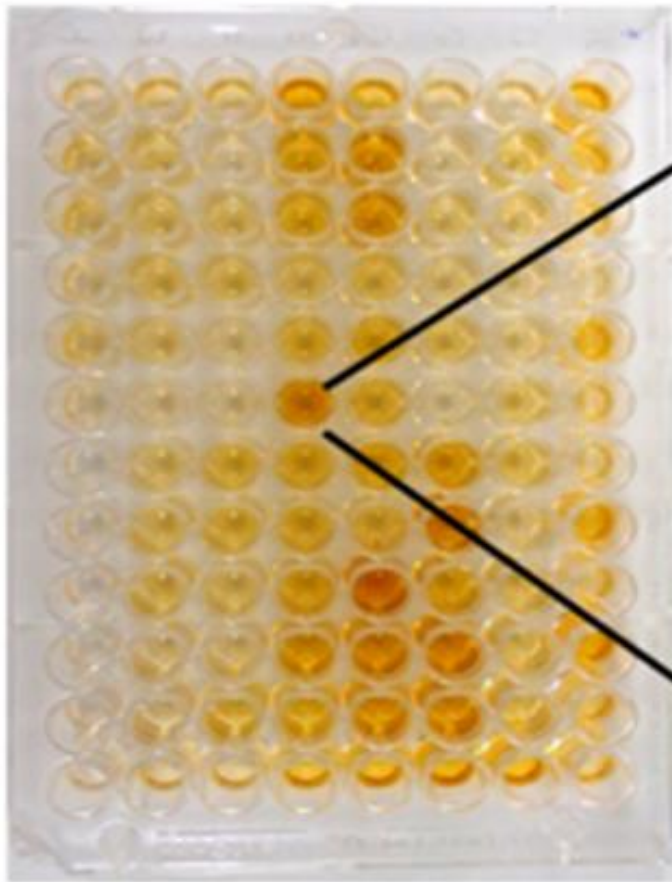
(B) Soro de paciente candidato a tx renal negativo

Sorologia: Antígenos

- Variação na obtenção de frações antigênicas
(Costa-Cruz et al., 2003; Rodrigues et al., 2007)
- Frações antigênicas tratadas com detergente ou purificadas
(Feliciano et al., 2010; Inês et al., 2013; Levenhagen, Costa-Cruz, 2014; Corral 2015a,b)
- Proteínas de membrana como fonte antigênica
(Northern et al., 1989; Corral et al., 2015a,b)
- Uso de detergentes
 - CHAPS
 - SDS

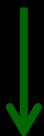
(Bollag, 1996; Linke, 2009)

ELISA

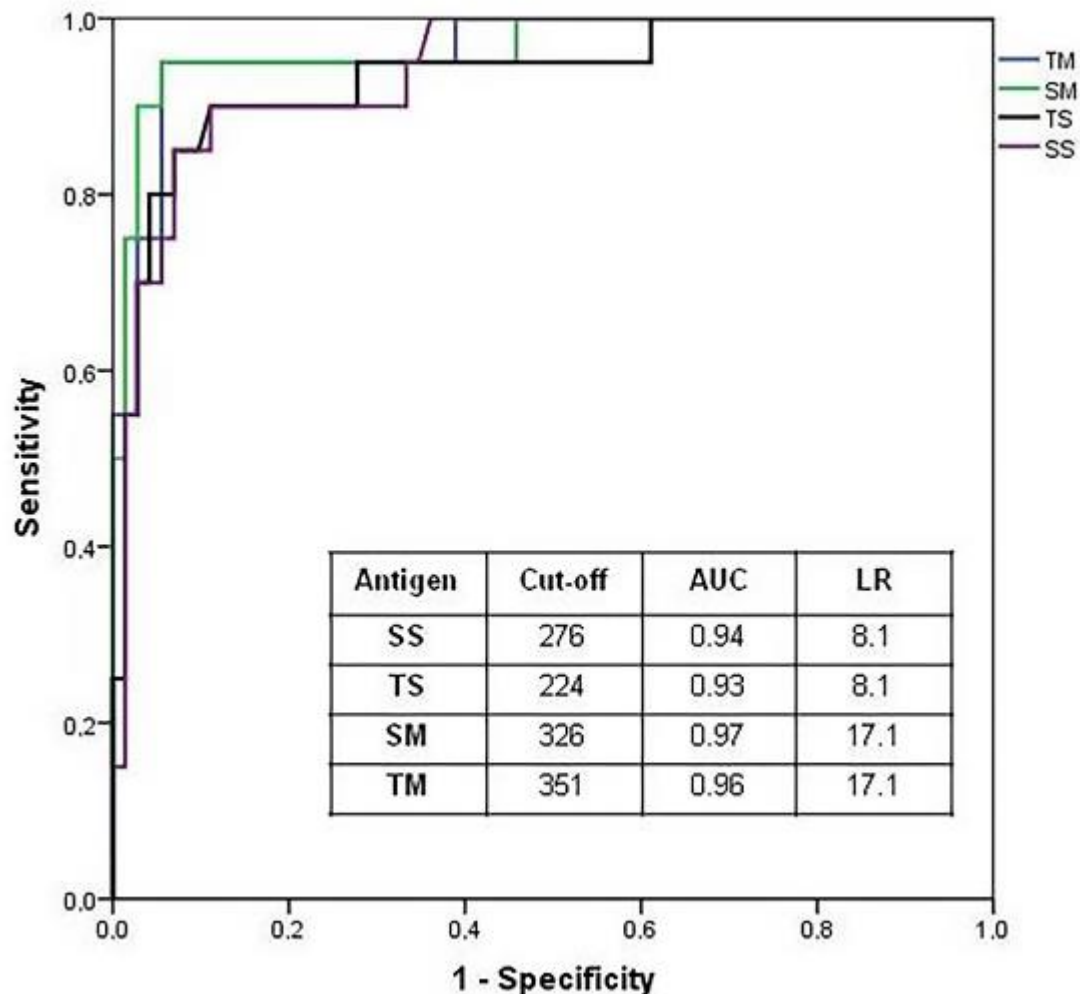


(Levenhagen, Costa-Cruz, 2014)

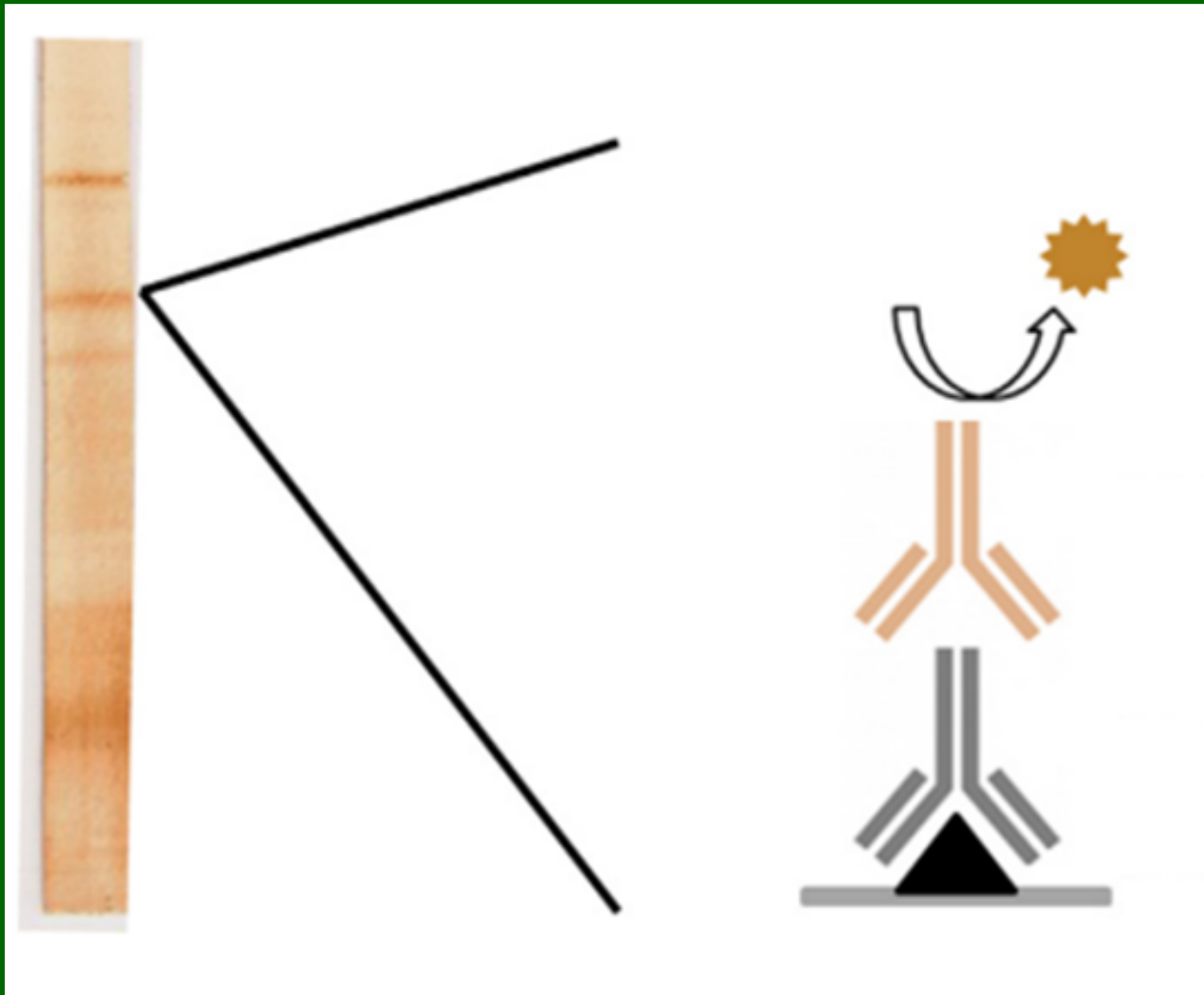
Análise dos resultados do ELISA: Curva ROC



- *Cut off*
- Sensibilidade
- Especificidade
- *Likelihood ratio*
- Área sobre a curva
- Eficácia
- Índice Kappa



Western-blotting



(Levenhagen, Costa-Cruz, 2014)

Diagnóstico da Estrongiloidíase em pacientes com diferentes formas de imunossupressão

Autor	Condição clínica	Frequência
Graeff-Teixeira, 1997	Doenças Oncohematológicas	8,3%
Chieffi, 2000	HTLV-1	12,1%
Schaffel, 2001	Doenças Oncohematológicas	4%
Zago-Gomes, 2002	Etilistas	25,8%
Machado, 2008	Neoplasias Gastrointestinais	9,1%
Batista, 2013	Doador/Receptor Rim e fígado	2,4%

Obrigado

marcelo.corral@usp.br