

ARTÍCULOS ORIGINALES

Atrofia Villositaria Duodenal, un Hallazgo Inesperadamente Frecuente en Infestación por Giardia Lamblia

Fernando Arévalo¹, Violeta Aragón², Domingo Morales L.³, Domingo Morales Caramutti⁴, Jannitza Arandia⁵, Gabriel Alcocer⁶.

RESUMEN

OBJETIVO: Estudiar la presencia y frecuencia de los cambios histopatológicos tales como atrofia villositaria, linfocitosis intraepitelial, hiperplasia linfoide nodular y presencia de eosinófilos en biopsias duodenales informadas como Giardiasis.

METODOLOGÍA: Se recolectó todos los casos diagnosticados como giardiasis duodenal durante el período 2005 a 2009 en 5 diferentes servicios de anatomía patológica y fueron revisados por un grupo de patólogos.

RESULTADOS: Se incluyeron 30 casos. Se observó atrofia de las vellosidades en el 61,2%, incremento de linfocitos intraepiteliales en 63,3%, presencia de folículos linfoides en el 43,3% el promedio de eosinófilos en lámina propia por campo de alto poder fue aprox. 7. **DISCUSIÓN** Nuestro porcentaje de atrofia villositaria es mucho mayor que lo reportado por otros autores, los casos con atrofia presentaron mayor frecuencia de linfocitosis 83,3% que los casos sin atrofia. (30%). Este hallazgo coincide con la relación directa entre linfocitos intraepiteliales /atrofia de vellosidades descrita por varios autores. Ninguno de los casos con hiperplasia linfoide, presentó ausencia de células plasmáticas que nos hiciera sospechar histológicamente de algún tipo de inmunodepresión humoral. El número de eosinófilos encontrado fue levemente elevado.

PALABRAS CLAVE: Giardia lamblia, duodeno, atrofia de vellosidades, linfocitosis intraepitelial.

Rev. Gastroenterol. Perú; 2010; 30-4: 272-276

SUMMARY:

OBJECTIVE: To study the histological changes observed in Giardia positive biopsies obtained from the duodenum.: The number of intraepithelial lymphocytes (IEL), grade of villous atrophy, presence of lymph follicles and number of eosinophils in the lamina propria per HPF were assessed.

METHODS: All giardia positive biopsies diagnosed during period 2005-2009 in 5 pathology units were reevaluated by a group of pathologists.

RESULTS: Thirty cases were included. Atrophic villous architecture was seen in 61,2%, increase in number of intraepithelial lymphocytes in 63,3% The occurrence of lymphoid follicles in 43,3%.

DISCUSSION: Villous atrophy was higher than reported by others authors, cases with atrophy showed greater frequency of increase in the number of intraepithelial lymphocytes than cases without atrophy. No cases with lymph follicle showed lack of plasmatic cells, the number of eosinophils was subtly increased.

KEY WORDS: Giardia lamblia ,duodenum, villous atrophy, intraepithelial lymphocitosis.

1. Médico anatomopatólogo Hospital Daniel Alcides Carrión . Profesor Universidad Peruana de Ciencias (UPC)
2. Médico anatomopatólogo Hospital Essalud Luis Negreiros
3. Médico anatomopatólogo Hospital E Rebagliatti Martins Profesor Universidad Peruana de Ciencias (UPC)
4. Médico anatomopatólogo Hospital Nacional Dos de Mayo. Profesor Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
5. Médico residente de 3er año Hospital Arzobispo Loayza
6. Médico anatomopatólogo Instituto Arias Stella.

INTRODUCCIÓN

El cuadro clínico de pacientes infestados por *Giardia* es variable, es más frecuentemente asintomático pero también puede verse en pacientes con cuadros severos de malabsorción intestinal y desnutrición crónica¹.

Sucede lo mismo con el cuadro histopatológico de giardiasis observado generalmente en la mucosa duodenal, puede producirse atrofia, linfocitosis intraepitelial, hiperplasia linfoide nodular, sin embargo lo que más frecuentemente se encuentra son cambios histopatológicos mínimos, razón por la que inicialmente se considerara a *Giardia* como un comensal no patógeno. Sólo excepcionalmente se han reportado casos con patología florida que simula Enfermedad Celíaca² o incluso a Enfermedad de Crohn³. No obstante la pobreza de cambios histopatológicos, está probada su patogenicidad clínica y experimentalmente. Experimentalmente se ha probado que este parásito flagelado es capaz de inducir apoptosis, producir proteasas que terminarían en daño epitelial, de la microvellosidad y eventualmente atrofia de vellosidades.^{4 5}

En nuestro medio desconocemos con que frecuencia se observan cambios histopatológicos en Giardiasis tales como atrofia de vellosidades, linfocitosis intraepitelial, entre otros.

El objetivo del presente trabajo es estudiar la presencia y frecuencia de los cambios histopatológicos que induce la presencia de *Giardia Lamblia* en mucosa duodenal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Todas las biopsias duodenales cuyo diagnóstico fuera reportado como giardiasis durante el periodo 2005 a 2009 en el Instituto Arias Stella, Hospital Nacional Dos de Mayo, Hospital Arzobispo Loayza, Hospital Edgardo Rebagliatti Martins y Hospital Nacional Daniel A. Carrión fueron revisadas retrospectivamente. Las láminas histológicas, coloreadas en Hematoxilina eosina, se obtuvieron del archivo de los servicios de Anatomía Patológica de los diferentes hospitales e institutos.

Se definió como caso de giardiasis a toda biopsia duodenal que mostrara a la microscopía la morfología indudable del parásito. Se excluyeron aquellos casos en los que la morfología parasitaria era dudosa. Se estudió los siguientes elementos histopatológicos: atrofia de vellosidades, linfocitosis intraepitelial, hiperplasia linfoide nodular, presencia de eosinófilos.

Se consideró como atrofia cuando se observó una relación vellosidad cripta menor que 3 a 1. La atrofia se catalogó como atrofia leve, moderada o severa según la relación de la vellosidad de la cripta fuese leve: 2 a 1; moderada 1 a 1 y severa. 0 a 1 La evaluación de atrofia se hizo sólo en cortes orientados (corte longitudinal). Para asignar el grado de atrofia al caso se usó el fragmento de la muestra que mostrara mayor grado de atrofia.

Se definió como linfocitosis intraepitelial cuando el conteo de linfocitos intraepiteliales por cada 100 enterocitos fuera superior o igual a 30.⁶ La hiperplasia linfoide nodular

se definió como colección de linfocitos con o sin centro germinal y se cuantificó como presente o ausente. El número de eosinófilos fue el resultado del promedio de contar los eosinófilos observados en la lámina propia en 3 campos de 40x.

RESULTADOS

Se recolectaron 40 casos de estos tuvieron que eliminarse 10 por presentar morfología parasitaria dudosa. Se incluyeron 30 casos en este estudio.

Se observó atrofia de las vellosidades en el 61,2% (18) de los casos (fig1), siendo esta principalmente de tipo moderada. En 2 casos la atrofia no fue evaluable por presentar defectos en la orientación de la biopsia.

Tabla 1. Frecuencia de atrofia villositaria duodenal en pacientes parasitados con *Giardia Lamblia*

GRADO DE ATROFIA	FRECUENCIA
Ninguno	10 (33,3%)
Leve	6 (20%)
Moderado	9 (30%)
Severo	3 (10%)
No evaluables	2 (6,66)
Total	30 (100%)

Se observó incremento de linfocitos intraepiteliales en 63,3% de casos (19 de 30). Siendo este porcentaje de 83,3% en los casos con atrofia y de 30% en los casos sin atrofia.

Tabla 2. Frecuencia de linfocitosis intraepitelial según atrofia en pacientes parasitados con *G.Lamblia*

ATROFIA	Linfocitosis	TOTAL
Ausente	3 (30%)	10
Presente	15 (83,3%)	18
<i>leve</i>	5 (71,4%)	6
<i>moderada</i>	7 (77,7%)	9
<i>severa</i>	3 (100%)	3
No evaluable	1	2
Total	19	30

Se observó presencia de folículos linfoides en el 43,3% de los casos (fig 2).

La densidad de eosinófilos observada fue en promedio 6,9 eosinófilos por campo de alto poder siendo el límite mayor de 20 y el inferior de 1.

DISCUSIÓN

Los textos especializados en Patología Gastrointestinal mencionan que en giardiasis los cambios histopatológicos son generalmente mínimos y raramente se observa atrofia en las vellosidades duodenales^{7,8}. La frecuencia de atrofia reportada en nuestro trabajo es por eso inusual. Nuestro porcentaje de atrofia villositaria (61,2%) es mayor que lo reportado por otros autores, por ejemplo en una población pediátrica holandesa de 31 casos con giardiasis sólo 3% presentó atrofia⁹. Similarmente en una población adulta alemana en 567 casos

de giardiasis duodenal solo 3,7% presentó atrofia¹⁰, asimismo en un trabajo austriaco ningún caso de giardiasis de 32 reportados presentó atrofia¹¹ el mismo autor estudió posteriormente 80 casos encontrando esta vez un 41% con atrofia leve, sin embargo el mismo grado de atrofia fue observada en los controles¹².

Los linfocitos T intraepiteliales juegan un rol fundamental en el desarrollo de atrofia de las vellosidades intestinales, así se ha demostrado en algunas enteropatías como Enfermedad Celiaca.¹³ En el presente trabajo los casos con atrofia presentaron mayor frecuencia de linfocitosis (83,3%) que los casos sin atrofia. (30%). Este hallazgo coincide con la relación directa entre linfocitos intraepiteliales /atrofia de vellosidades descrita por varios autores. Experimentalmente se observa que ratones atímicos y por tanto carentes de linfocitos T expuestos a diferentes noxas no desarrollan atrofia de vellosidades a diferencia de los ratones normales expuestos a las mismas noxas que si desarrollan atrofia. Estos mismos hallazgos han podido corroborarse experimentalmente con *Giardia muris*, en ratones atímicos y ratones normales, comprobando que los ratones atímicos infestados con *Giardia* no desarrollan atrofia¹⁴.

Desconocemos porque en nuestro trabajo la atrofia de vellosidades se observó con más frecuencia que lo reportado en otros similares. Una posibilidad es que el grado de respuesta inmunológica que desarrolla nuestra población frente a giardia sea mayor que lo observado en poblaciones europeas y como consecuencia de esto se observe mayor presencia de atrofia. Sin embargo tampoco pueden excluirse otras enteropatías que pudieron estar presentes en nuestros casos tales como Enfermedad Celiaca, Sobrecrecimiento bacteriano, entre otras que influyen directamente en la presencia de linfocitosis intraepitelial y el desarrollo de atrofia. También las características locales de la flora bacteriana parecen influir en la morfología de las vellosidades duodenales, así por ejemplo en poblaciones residentes en trópicos como la India se cree que la flora regional es uno de los factores que altera la morfología normal de las vellosidades⁶

La Hiperplasia Linfoide Nodular en intestino delgado esta asociado entre otras cosas a estados de inmunosupresión y a enfermedades linfohematopoyéticas¹⁵. En giardiasis el desarrollo de folículos linfoides se observa con mas frecuencia en pacientes con inmunodeficiencias primarias que cursan con hipogammaglobulinemiaa como la Inmunodeficiencia Común Variable^{16 17}, estos cuadros se caracterizan histológicamente por folículos linfoides en la lámina propia y ausencia o escasa presencia de células plasmáticas. La frecuencia de hiperplasia linfoide en el trabajo de pediátricos holandeses infestados por giardia fue de 35% mientras que en el trabajo de adultos de Oberhuber se encontró en 38,7%; en el presente trabajo la frecuencia de folículos linfoides fue de casi el 50% de casos. El estado inmunológico no fue una característica evaluada en nuestro trabajo, sin embargo ninguno de los casos con hiperplasia linfoide, presentó ausencia de células plasmáticas que nos hiciera sospechar histológicamente de algún tipo de inmunodepresión humoral. En población no occidental existen trabajos que no pueden demostrar esta asociación hiperplasia linfoide nodular/ giardiasis/ inmunodeficiencia, por ejemplo Ward et al estudio

los niveles de inmunoglobulina sérica en un grupo de 25 casos con giardiasis e hiperplasia linfoide nodular en duodeno, ninguno de sus casos presentó hipogammaglobulinemias¹⁸

El rango normal de número de eosinófilos en mucosa duodenal es ambiguo, varía según los autores, por ejemplo recientemente en un trabajo se consideró como normal hasta 15 eosinófilos en 5 campos de alto poder (cap) lo que es igual a 3 eosinófilos/ cap¹⁹. En nuestra experiencia profesional esa cifra coincide con el número de eosinófilos que usualmente se observan en las diferentes biopsias duodenales. (2 a 4 por campo de alto poder). Por otro lado para definir gastroenteritis eosinofílica se necesita valores iguales o mayores a 20 eosinófilos/ cap²⁰. Se encontró un promedio de eosinófilos de casi 7 por campo de alto poder, lo que podríamos decir que es levemente elevado, por otro lado solamente 2 casos presentaron eosinófilos mayor de 20 HPF. Abbas encontró .en 20 casos de giardiasis, incremento estadísticamente significativo en el número de eosinófilos en comparación con el control.²¹

El diagnóstico histopatológico de giardiasis puede ser difícil si tenemos en cuenta que puede semejar fragmentos de epitelio intestinal esfacelado En el presente trabajo se tuvo que excluir algunos casos por esa razón. Solo se admitió como caso de giardiasis cuando fueron observadas las imágenes clásicas del trofozoito frontal o perfil. Adicionalmente describimos una forma de presentación que nos pareció inusual adyacente a las formas clásicas, en la cual los trofozoitos se disponen en fila semejando una "caña de azúcar". (fig3).

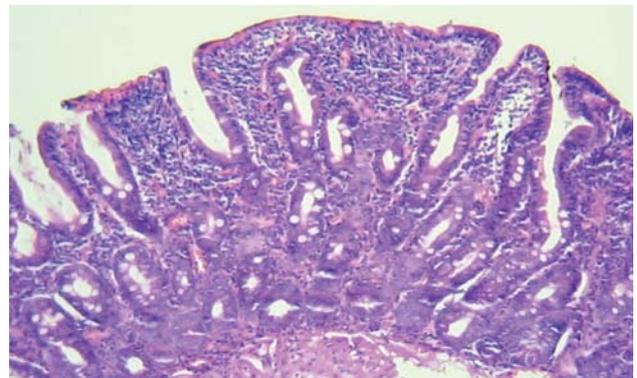


Fig 1 . Atrofia severa observada en un caso de giardiasis (HE 10X).

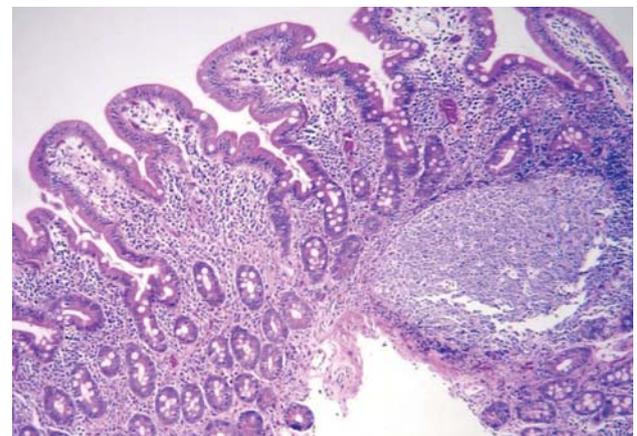


Fig 2 . Hiperplasia linfoide nodular observada en un caso de giardiasis (HE 10X).

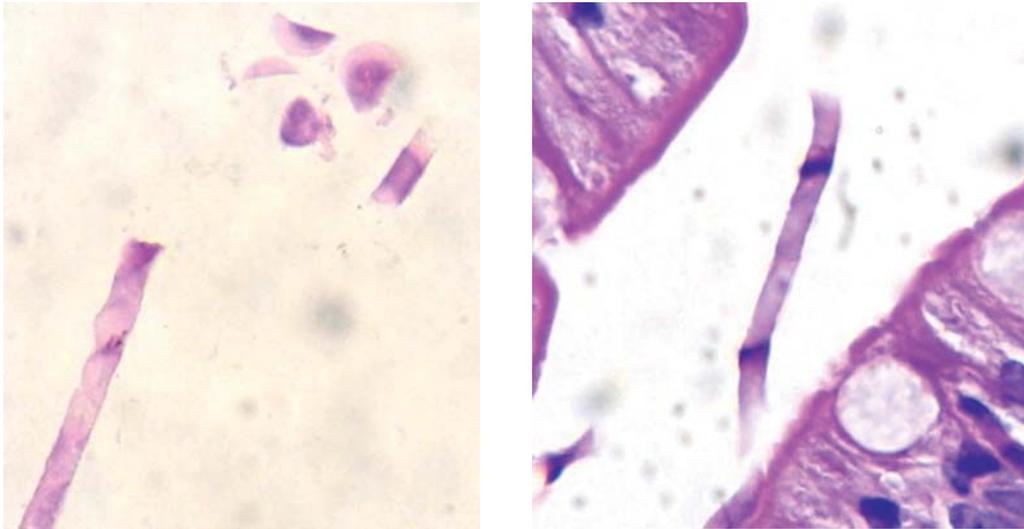


Fig 3 . En el recuadro de la izquierda reobservan Formas clásicas de trofozoito de Giardia Lamblia, en el extremo inferior derecho agrupadas en columna como en caña de azucar. En el recuadro de la derecha se observa otra imagen de esta disposición en "caña". HE40x.

BIBLIOGRAFÍA

- BURET AG. Pathophysiology of enteric infections with Giardia duodenalis Parasite. 2008;15:261-5.
- FARTHING MJG. Host-parasite interactions in human giardiasis. Q J Med 1989;70:191-204.
- GUNASEKARAN TS, HASSALL E. Giardiasis mimicking inflammatory bowel disease. 1992; J Pediat 120: 424-426
- PANARO MA, CIANCIULLI A, MITOLO V, MITOLO CI, Acquafredda A, Brandonisio O, Cavallo PCaspase-dependent apoptosis of the HCT-8 epithelial cell line induced by the parasite Giardia intestinalis. FEMS Immunol Med Microbiol. 2007;51:302-9.
- TROEGERH,EPPLHJ,SCHNEIDERT,WAHNSCHAFFE U, ULLRICH R, BURCHARD GD, JELINEK T, ZEITZ M, Fromm M, Schulzke JD Effect of chronic Giardia lamblia infection on epithelial transport and barrier function in human duodenum Gut. 2007;56:328-35..
- ODZE RD, GOLDBLUM RJ (editors). Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas. Saunders 2009
- FENOGLIO CECILIA. Gastrointestinal Pathology. An atlas and text. Philadelphia Lippincott Williams y Wilkins, 1999
- MING SC. Pathology of the Gastrointestinal Tract. Lippincott.1998
- KOOT BG, TEN KATE FJ, JUFFRIE M, ROSALINA I, TAMINIAU JJ, BENNINGA MA Does Giardia lamblia cause villous atrophy in children?: A retrospective cohort study of the histological abnormalities in giardiasis..JPediatrGastroenterolNutr.2009;49:304-8.
- OBERHUBER G, KASTNER N, STOLTE M. Giardiasis: a histologic analysis of 567 cases. Scand J Gastroenterol. 1997;32:48-51.
- OBERHUBER G, STOLTE SCAND J Histologic detection of trophozoites of Giardia lamblia in the terminal ileum. Gastroenterol. 1995;30 :905-8.
- OBERHUBER G, STOLTE M. Giardiasis: analysis of histological changes in biopsy specimens of 80 patients J Clin Pathol 1990;43:641-643.
- Intraepithelial Lymphocytes in Celiac Mucosa Responsible for Inducing Programmed Cell Death (Apoptosis) in Enterocytes? Histochemical Demonstration of Perforins in Cytoplasmic Granules of Intraepithelial Lymphocytes Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition). 1998 ; 27 : 393-396
- ROBERTS-THOMSON IC, MITCHELL FG. Giardiasis in mice. I. Prolonged infections in certain mouse strains and hypothyroid (nude) mice. Gastroenterology 1978;75:42-6.
- RUBIO-TAPIAA,HERNÁNDEZ-CALLEROS J, TRINIDAD - HERNÁNDEZ S, Uscanga Clinical characteristics of a group of adults with nodular lymphoid hyperplasia: a single center experience. World J Gastroenterol. World J Gastroenterol. 2006;12:1945-8
- PÉREZ-ROLDÁN F, MATE-VALDEZATE A, VILLAFÁÑEZ-GARCÍA MC, GONZÁLEZ CARRO P, LEGAZ Huidobro ML.Nodular lymphoid hyperplasia by Giardia lamblia.Endoscopy. 2008;40 Suppl 2:E116-7.
- BÄSTLEIN C, BURLEFINGER R, HOLZBERG E, VOETH C, GARBRECHT M, OTTENJANN

- R.COMMON variable immunodeficiency syndrome and nodular lymphoid hyperplasia in the small intestine. *Endoscopy*. 1988;20:272-5
18. WARD H, JALAN K N, MAITRA T K, AGARWAL S K, AND MAHALANABIS D. Small intestinal nodular lymphoid hyperplasia in patients with giardiasis and normal serum immunoglobulins. *Gut*, 1983, 24, 120-126
 19. MM WALKER, SS SALEHIAN, CE MURRAY, A RAJENDRAN, JM HOARE, R NEGUS, N POWELL, NJ TALLEY. Implications of eosinophilia in the normal duodenal biopsy - an association with allergy and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:1229-36.
 20. BAIG M, QADIR A, RASHEED J "A review of eosinophilic gastroenteritis". *Journal of the National Medical Association* 2006; 98 1616-9.
 21. ABBAS Z, QURESHI AA, SHEIKH H, JAFRI SM, KHAN AH. Peculiar histopathological features of giardiasis in distal duodenal biopsies. *J Pak Med Assoc* 1994; 44: 206-209