

ENCEFALITOOZONOSIS

Miguel Ángel Martínez Castillo*
Yasmin Mitzi Vargas*

1. Descripción

Enfermedad parasitaria causada por un protozoo que afecta el encéfalo, riñones y otros tejidos de conejos, ratones, ratas, hámsteres, cobayos, perros y humanos.^(1,2) Descrita por primera ocasión en 1922^(1,3) por Wright y Craighead,⁽¹⁾ conocida también como encefalitis de los conejos; anteriormente Nosematosis, descrita en ese momento como una encefalitis granulomatosa.⁽⁴⁾ En 1959 y 1984 dos casos en niños que padecían de ataques fueron atribuidos a la infección con *Encephalitozoon cuniculi*.⁽⁴⁾ Fue en 1993 cuando se reportó por primera vez la uveítis facoclástica en conejos.⁽⁵⁾

Ahora se sabe, dentro del área veterinaria, que este agente es común y causa infecciones inaparentes comprobadas durante exámenes histológicos rutinarios.⁽⁶⁾ Algunos conejos desarrollan enfermedades agudas, especialmente en el conejo como animal de compañía.^(7,8) Esta situación también es común en algunas colonias convencionales de roedores y conejos, pero en otras la infección es rara o ausente;⁽¹⁾ en algunos países es también común su detección en perros.⁽⁹⁾ Es relativamente frecuente encontrarlo en estudios histológicos del sistema nervioso central, pero debe enfatizarse que es un parásito que comúnmente causa infecciones inaparentes.⁽¹⁾ Ha sido reportado también como un agente muy común en granjas cunícolas, especialmente en países altamente productores de conejos.^(10,11)

Existen 3 formas comunes de esta enfermedad que pueden ocurrir de manera individual o concomitante.⁽⁶⁾ forma ocular, que puede degenerar en uveítis,^(5,6) forma neurológica, que puede variar de una alteración intermedia del comportamiento del animal hasta un daño vestibular intenso, y la forma renal, caracterizada por una alteración renal crónica degenerativa. Los principales signos manifestados por el animal enfermo son de carácter nervioso: paresia, tortícolis, temblores, ataxia, convulsiones, coma,^(3,6,8,12,13) y casi siempre los presentan las hembras reproductoras.⁽³⁾ La parálisis debida a la neuritis puede afectar las extremidades posteriores provocando el síndrome de las piernas extendidas o splay-leg⁽³⁾. A nivel microscópico se puede encontrar al parásito en los focos de necrosis encefálicas delimitados por una reacción inflamatoria granulomatosa,^(1, 3, 14) en donde se observan abundantes linfocitos, células plasmáticas, células de la glía y abundantes "manguitos" perivasculares.⁽³⁾ Este tipo de lesión puede observarse principalmente en el cerebro, aunque también en el cerebelo y en el bulbo raquídeo.⁽¹²⁾ Lesiones granulomatosas parecidas también son típicas en los riñones.⁽³⁾ En forma secundaria, también puede provocar miocarditis focal, hepatitis, nefromegalia, esplenomegalia, neumonía, rinitis purulenta y ascitis.^(1, 3,12, 14)

*Departamento de Medicina y Zootecnia en Abejas, Conejos y Organismos Acuáticos. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM. Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Delegación Coyoacán, México, D.F. C.P. 04510.

Durante mucho tiempo el diagnóstico estuvo basado en la observación de las esporas mediante histopatología,^(1,7) incluyendo tinción de esporas (Ziehl-Neelsen, Tricrómica ácido-rápida).⁽⁷⁾ También puede diagnosticarse por detección de anticuerpos mediante la técnica de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*).^(8,11) Su diagnóstico en forma contundente es muy difícil,^(6,12) pues muchos animales aparentemente sanos pueden ser seropositivos. La presencia de anticuerpos circulantes no es una prueba diagnóstica, sino solo la evidencia del contacto con el parásito.⁽⁶⁾ El diagnóstico confirmatorio de una infección con *E. cuniculi* sólo es posible por la demostración de la presencia del organismo.⁽⁶⁾ Los anticuerpos aparecen aproximadamente a las 4 semanas, una vez que ya se ha cumplido el ciclo vital, y manifiestan un pico de producción a las 9 semanas pos infección.⁽¹²⁾ La detección de anticuerpos no es concluyente y este resultado deberá ser complementado con otros resultados diagnósticos.⁽⁶⁾ Animales con signos, pero sin anticuerpos, deberán ser sometidos a otros exámenes diferenciales.⁽⁶⁾ Se ha reportado, asimismo, su detección a través de la técnica de inmunofluorescencia indirecta de anticuerpos (*Indirect Immunofluorescence Antibody Test*).^(7,9,13) Actualmente se están utilizando técnicas a nivel molecular (*Polimerase Chain Reaction*, PCR)^(7,15) como importantes herramientas diagnósticas; de manera alternativa se utilizan marcadores diagnósticos *in vivo*.^(7,16) También se ha sugerido utilizar la prueba de aglutinación directa para detectar anticuerpos IgG contra *Encephalitozoon cuniculi*.⁽²⁾

Debe efectuarse diagnóstico diferencial con Toxoplasmosis, por su apariencia histológica similar y porque este parásito también afecta a los conejos, así como aquellos con el síndrome: *splay leg*, que está asociado a disfunciones nerviosas en los gazapos.⁽³⁾ Debe diferenciarse también de pasteurellosis, otitis media o interna debida a la otoacariosis, deficiencia de vitamina E y/o de selenio.⁽¹³⁾

La encefalitozoonosis puede ser considerada una zoonosis potencial;⁽⁹⁾ *Encephalitozoon cuniculi* es un patógeno oportunista emergente en el humano,⁽¹⁹⁾ presentando una mayor incidencia en personas que están severamente inmunodeprimidas,^(4,6,18) o que son aún muy jóvenes.⁽²⁾ En muestreos de poblaciones humanas se ha llegado a detectar la presencia de anticuerpos contra *Encephalitozoon cuniculi* hasta en un 5%, principalmente en personas inmunodeprimidas.⁽⁹⁾ Se han detectado tres especies de *Encephalitozoon* en humanos inmunodeprimidos por poseer VIH: *Encephalitozoon cuniculi*, *Encephalitozoon hellem* y *Encephalitozoon intestinalis*.⁽⁴⁾ Recientemente se han reportado casos de personas con SIDA que se han contaminado con *Encephalitozoon cuniculi*⁽¹²⁾ debido a su condición de inmunosupresión generalizada.⁽²¹⁾ Se sabe muy poco acerca de la respuesta inmune del enfermo contra el microsporidio; aparentemente la respuesta está mediada por linfocitos T CD8+ citotóxicas.⁽²¹⁾

2. Agente infeccioso

Es un parásito de tipo microsporidio, intracelular obligado, denominado *Encephalitozoon cuniculi*.^(4,6,17,18) Los microsporidios forman su propio *phylum* y poseen más de 1000 especies;⁽⁶⁾ no presentan ningún estado activo fuera de las células de su hospedador;⁽¹⁸⁾ como tales pueden vivir sólo en el interior de células vivas; sin embargo, como todos los microsporidios, característicamente generan esporas altamente resistentes al ambiente.⁽¹⁸⁾ Tiene forma de media luna, y es parecido al *Toxoplasma gondii*.^(1,14) Durante mucho tiempo fue llamado *Nosema cuniculi*.^(1,12) Los trofozoitos tienen forma de bastón curvado y miden de 2 a 4µ por 1.2 a 2.5µ; su núcleo es redondo u oval y excéntrico, representando una tercera o cuarta parte del total del parásito;^(1,3,14) presenta un aparato de Golgi muy primitivo y no posee mitocondrias.⁽³⁾ Los trofozoitos están distribuidos en grupos de 100 o más dentro de pseudoquistes,⁽¹⁾ y son observables principalmente en las células nerviosas y macrófagos. La estructura ha sido descrita a partir de preparaciones histológicas de cerebro, riñones, exudado peritoneal, hígado, bazo y otros órganos.⁽¹⁾ Dentro de la biología, el *E. cuniculi* utiliza un mecanismo único y sofisticado para infectar a las células de su hospedador: sus esporas contiene un tubo polar largo y enroscado que se impulsa y penetra la membrana de nuevas células del hospedador inoculando el esporoplasma infectante.⁽¹⁸⁾ La infección también tiene lugar debido a la fagocitosis de las esporas.⁽¹⁸⁾ Recientemente se han empezado a dilucidar estos mecanismos, gracias a estudios a nivel molecular.^(17,20)

Ciclo vital. Aparentemente el *E. cuniculi* tiene un ciclo de vida de 3 a 5 semanas; las esporas son eliminadas a través de la orina a los 2^(3,12) o 3 meses postinfección⁽¹²⁾ y pueden transmitirse por ingestión o inhalación.^(3,12) La multiplicación es esquizogónica⁽¹⁾

3. Distribución geográfica

Los microsporidios están distribuidos ampliamente alrededor del mundo y afectan principalmente al conejo, pero también a muchos otros mamíferos.^(1,2)

4. Reservorio

Varios estudios han confirmado que el conejo constituye el principal reservorio del *Encephalitozoon cuniculi*,^(8,11) pero también es trascendente su presencia en perros.⁽⁹⁾

5. Modo de transmisión

Se considera que la transmisión oral es la vía de contaminación más común.⁽³⁾ Los animales se infectan al consumir agua o alimento contaminado con orina de animales infectados. Puede transmitirse también por las vías oral y respiratoria, al ingerir o inhalar las esporas^(6,12) procedentes de la orina de los animales infectados.^(3,6,12) La infección congénita ocurre en ratón, rata, conejo y perro.⁽¹⁾ El microorganismo es excretado mediante la orina y puede ser transmitido experimentalmente por inoculación parenteral de tejidos infectados.⁽¹⁾ Se ha sugerido también la transmisión por canibalismo de

animales infectados.⁽¹⁾ Por vía transplacentaria;^(1, 6,13-15) ya que *E. cuniculi* ha sido hallado incluso en animales derivados por cesárea.

6. Periodo de incubación

Se desconoce el mecanismo y el nivel del tracto digestivo en el que el parásito penetra y atraviesa el tubo digestivo y llega a la sangre, en donde es transportado y diseminado hacia varios órganos, tales como: hígado, pulmones,⁽³⁾ riñones^(3,12) y cerebro,⁽¹²⁾ en los cuales aparecen lesiones a los 30 días postinfección.⁽³⁾ Es posible también localizar al parásito intracelularmente en adrenales y bazo.⁽¹²⁾ Múltiples estudios han demostrado que los conejos infectados por las vías oral, intranasal o intratraqueal desarrollan anticuerpos circulantes a las 2 o 3 semanas y que se mantienen elevados durante varias semanas.⁽⁶⁾ Durante la presentación aguda de la enfermedad no existe una correlación entre los niveles séricos de anticuerpos y la severidad de las lesiones encontradas en la necropsia. El nivel de anticuerpos puede permanecer elevado durante mucho tiempo y sin embargo, se desconoce la evolución específica de esta situación; es probable que esta respuesta se deba a la exposición prolongada del conejo al agente, pero en pequeñas cantidades.⁽⁶⁾

Tres meses después desaparecen las evidencias de infección en hígado y pulmones y el proceso se centra únicamente en riñones y cerebro.^(3,12) *E. cuniculi* tiene un ciclo de vida de 3 a 5 semanas; las esporas son eliminadas a través de la orina a los 2^(3,12) o 3 meses pos infección.⁽¹²⁾ En las células de los órganos afectados el parásito ejerce acción mecánica y expoliatriz, ocasionando primero inflamación, y después, necrosis.⁽¹⁾

7. Periodo de transmisibilidad

El estado infectante de este parásito está representado por una espora unicelular rodeada por una capa endospora que contiene quitina y otra exospora proteinacea externa.⁽¹⁹⁾ *E. cuniculi* tiene un ciclo de vida de 3 a 5 semanas; las esporas son eliminadas a través de la orina a los 2^(3,12) o 3 meses pos infección⁽¹²⁾ y pueden transmitirse por ingestión o inhalación.^(3,12)

8. Susceptibilidad y resistencia

La mayoría de las infecciones con *E. cuniculi* en los conejos es asintomática⁽⁶⁾; las infecciones pueden persistir por años sin manifestación de signos clínicos.⁽¹³⁾ Esporádicamente se presentan algunos casos agudos, que aparentemente no están relacionados ni con la edad, ni con el sexo de los conejos afectados;⁽¹³⁾ sin embargo, es más común su diagnóstico en animales reproductores⁽¹⁰⁾ y en general en los mayores de 4 meses.^(8,11)

9. Métodos de Control

- A. **Medidas preventivas.** A pesar de que el riesgo de infección en el hombre es mínima, es importante practicar educación para la salud, para la prevención de la infección, dirigida a los cunicultores, comerciantes de

animales vivos, y especialmente a los propietarios de conejos que los poseen como animales de compañía, que esta enfermedad es un riesgo potencial y que deben estar alertas.⁽⁶⁾

B. Control del paciente, de los contactos y del ambiente inmediato.

Los animales infectados potencialmente pueden eliminar las esporas por vía urinaria y deberán tomarse precauciones de todo conejo que presente signos de alteración nerviosa y/o uveítis.

Se desconoce el tratamiento de la encefalitozoonosis; es tan problemático como su diagnóstico, pues existen pocas evidencias científicas.⁽⁶⁾ Se ha intentado con metronidazol, con albendazol y con tetraciclinas. Los conejos con encefalitis mejoran si se les aplican esteroides como la dexametasona^(6,12) albendazol y fenbendazol parecen ser eficaces;⁽¹²⁾ terapia de soporte y tratamiento con antiinflamatorios es recomendable en algunos casos.^(6,12) Está reportado el tratamiento exitoso de un caso en donde el conejo pudo recuperarse del padecimiento de uveitis por encefalitozoonosis después del tratamiento por 8 semanas con albendazol por vía oral y acetato de prednisolona al 1% por vía tópica,⁽¹³⁾ sin embargo, es importante reconocer que el albendazol es embriotóxico y teratogénico en conejos y ratas.⁽¹³⁾ En conejos infectados experimentalmente, el fenbendazol ha demostrado relativa eficiencia cuando es suministrado a través del alimento pelletizado de manera profiláctica: proporcionado antes de la infección experimental, evitando que el parásito logre la infección.⁽¹³⁾

En los humanos, la única droga recomendada ampliamente es el albendazol.^(4,13)

C. Medidas en caso de epidemia. Es poco probable que pudiera desencadenarse una emergencia epidemiológica por *Encephalitozoon cuniculi*, sin embargo, sí constituye un problema de salud pública debido a la capacidad para infectar al humano.⁽¹¹⁾

D. Repercusiones en caso de desastre. Difícilmente podría presentarse una situación de desastre.

E. Medidas internacionales. No se han considerado necesarias.

10. Referencias Bibliográficas

1. Flynn R. Parasites of laboratory animals. Iowa (U.S.A): Iowa State University Press, 1973.
2. Jordan CN, Zajac AM, Snowden KS, Lindsay DS. Direct agglutination test for *Encephalitozoon cuniculi*. *Veterinary Parasitology* 2006; 135: 235–240.

3. Rosell JM. Enfermedades del conejo. Madrid (España): Ediciones Mundi-Prensa, 2000.
4. Weber R, Deplazes P, Flepp M, Mathis A, Baumann R, Sauer B, et al. Cerebral microsporidiosis due to *Encephalitozoon cuniculi* in a patient with human immunodeficiency virus infection. *The New England Journal of Medicine*, 1997;336:474-478.
5. Donnelly TM. *Encephalitozoon cuniculi*-Associated Phacoclastic Uveitis in the Rabbit: A Review. *Exotic Mammal Medicine & Surgery* 2003;1:1-3.
6. Harcourt-Brown FM, *Encephalitozoon cuniculi* Infection in Rabbits. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine* 2004; 13 (2): 86-93.
7. Csokai J, Gruber A, Künzel F, Tichy A & Joachim A., *Encephalitozoonosis* in pet rabbits (*Oryctolagus cuniculus*): pathohistological findings in animals with latent infection versus clinical manifestation. *Parasitol Res* 2009; 104: 629–635.
8. Dipineto L, Rinaldi L, Santaniello A, Sensale M, Cuomo A, Calabria M, et al. Serological Survey for Antibodies to *Encephalitozoon cuniculi* in Pet Rabbits in Italy. *Zoonoses Public Health* 2008; 55:173–175.
9. Halanova M, Balent P, Adam J, Milan T. Serological screening of occurrence of antibodies to *Encephalitozoon cuniculi* in humans and animals in Eastern Slovakia. *Ann Agric Environ Med* 2003; 10: 117–120.
10. Rosell JM, de la Fuente LF. Culling and mortality in breeding rabbits. *Preventive Veterinary Medicine* 2009; 88: 120–127.
11. Santaniello A, Dipineto L, Rinaldi L, Menna LF, Cringoli G, Fioretti A. Serological survey of *Encephalitozoon cuniculi* in farm rabbits in Italy. *Research in Veterinary Science* 2009; 87: 67–69.
12. Richardson VCG. Rabbits: health, husbandry and diseases. Osney Mead, Oxford (U.K): Blackwell Science Ltd., 2000.
13. Suter C, Müller-Doblies UU, Hatt JM, Deplazes P. Prevention and treatment of *Encephalitozoon cuniculi* infection in rabbits with fenbendazole. *Veterinary Record* 2001; 148: 478-480.
14. Owen, D. Parasites of laboratory animals. London (England): Laboratory Animals Ltd by Royal Society of Medicine Services Limited, 1992.
15. Baneux PJR & Pognan F. In utero transmission of *Encephalitozoon cuniculi* strain type I in rabbits. *Laboratory Animals* 2003; 37: 132–138.

16. Csokai J, Joachim A, Gruber A, Tichy A, Pakozdy A, Künzel F. Diagnostic markers for encephalitozoonosis in pet rabbits. *Veterinary Parasitology* 2009;163: 18–26.
17. Chavant P, Taupin V, El Alaoui H, Wawrzyniak I, Chambon C, Prensier G, et al. Proteolytic activity in *Encephalitozoon cuniculi* sporogonial stages: Predominance of metallopeptidases including an aminopeptidase-P-like enzyme. *International Journal for Parasitology* 2005; 35: 1425–1433.
18. Franzen C, Muller A, Hartmann P and Salzbergerb. Cell invasion and intracellular fate of *Encephalitozoon cuniculi* (Microsporidia). *Parasitology* 2005; 130: 285–292.
19. Urch JE, Hurtado Guerrero R, Brosson D, Liu Z, Eijssink VGH, Texier C, et al. Structural and functional characterization of a putative polysaccharide deacetylase of the human parasite *Encephalitozoon cuniculi*. *Protein Science* 2009; 18:1197—1209.
20. Xu Y, Takvorian P, Cali A, Wang F, Zhang H, Orr G, et al. Identification of a New Spore Wall Protein from *Encephalitozoon cuniculi*. *Infection and Immunity* 2006;74(1): 239–247.
21. Khan IA, Moretto M, Weiss LM. Immune response to *Encephalitozoon cuniculi* Infection. *Microbes and Infection* 2001; 3 (5): 401–405.
22. Fasshauer V, Gross U and Bohne W, The Parasitophorous Vacuole Membrane of *Encephalitozoon cuniculi* Lacks Host Cell Membrane Proteins Immediately after Invasion. *Eukaryotic Cell* 2005;4 (1): 221–224.
23. Gruber A, Pakozdy A, Weissenböck H, Csokai J and Künzel F. A Retrospective Study of Neurological Disease in 118 Rabbits. *J. Comp. Path.* 2009; 140(1): 31-37

13. Figuras

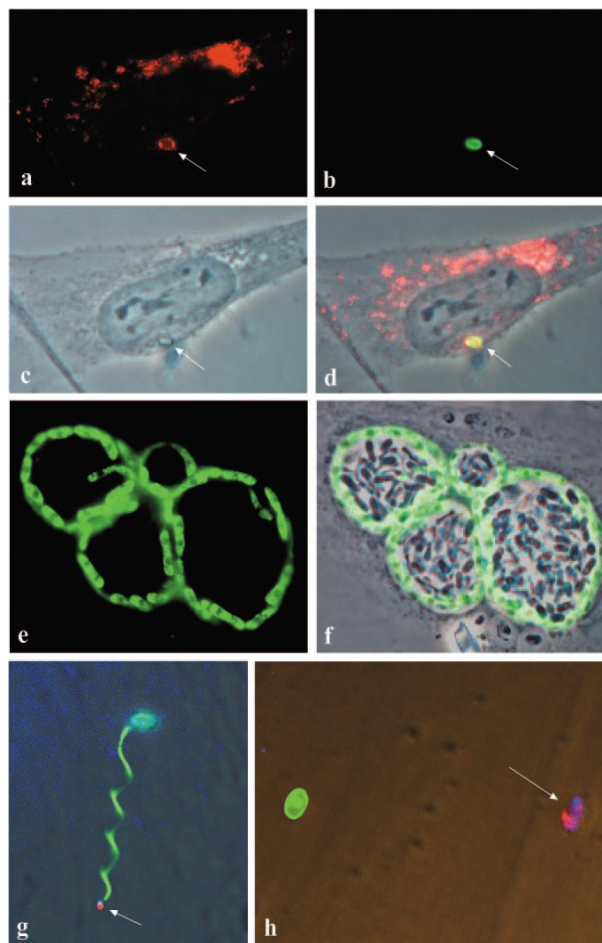


Fig. 1. Diferencia entre fagocitosis e invasión activa.⁽²²⁾

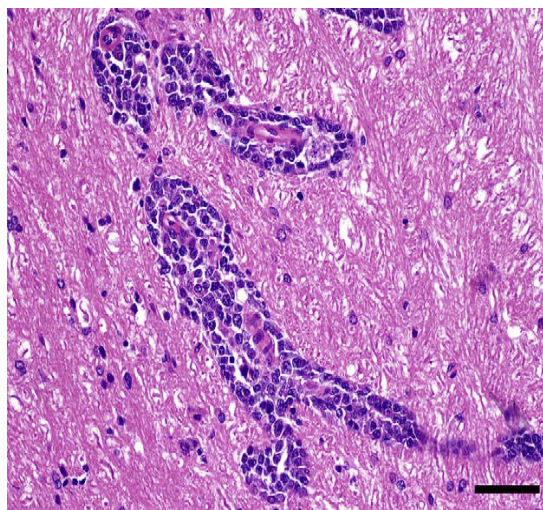


Fig. 2. Sección del cerebro de conejo con encefalitozoonosis.⁽²³⁾



Fig. 3. Apariencia ocular de una uveitis facoclástica madura en un conejo.⁽⁵⁾

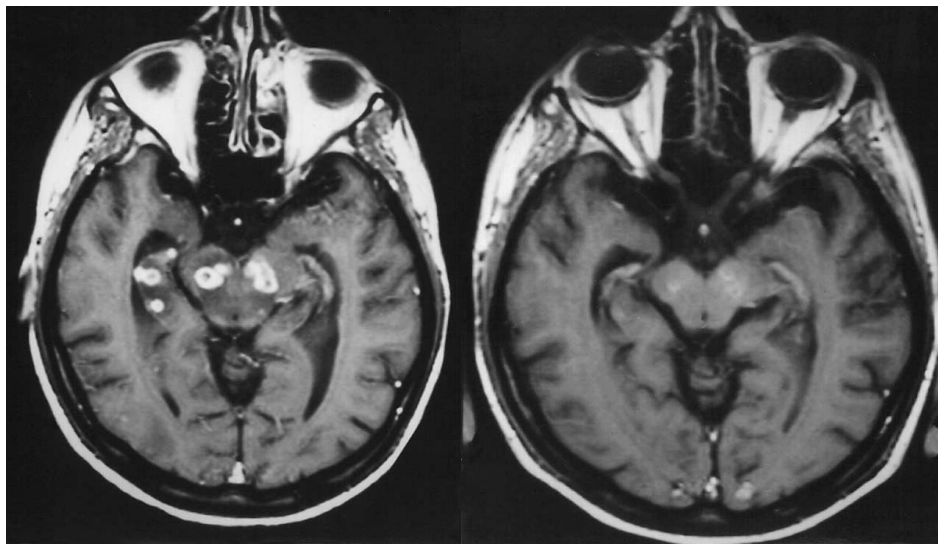


Fig. 4. Cortes del cerebro de paciente con VIH infectado con *E. cuniculi*, antes y después de un tratamiento con albendazol.⁽⁴⁾