

***Entamoeba histolytica* Y *Entamoeba dispar* EN VENEZUELA, DESDE EL AÑO 2003 A LA ACTUALIDAD. UNA REVISIÓN**

***Entamoeba histolytica* AND *Entamoeba dispar* IN VENEZUELA FROM YEAR 2003 TO PRESENT. A REVIEW**

DALMIRO CAZORLA-PERFETTI

Universidad Nacional Experimental “Francisco de Miranda” (UNEFM), Decanato de Investigaciones, Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Laboratorio de Entomología, Parasitología y Medicina Tropical (LEPAMET), Coro, Falcón. E-mail: lutzomyia@hotmail.com / cdalmiro@gmail.com

RESUMEN

Se presentan comentarios y se complementan las ideas de un artículo de revisión de reciente publicación en la revista *Saber* [27(1):17-24, 2015], acerca de los estudios hechos en Venezuela entre 2003 hasta el presente, de dos especies de protozoarios amebozoos (Amoebozoa) del complejo *Entamoeba* spp. (Archamoebae: Entamoebidae), incluyendo *E. histolytica*, principal agente etiológico de la amibiasis, y *E. dispar*.

PALABRAS CLAVE: Complejo *Entamoeba* spp., amibiasis.

ABSTRACT

Comments are presented and ideas are complement from a recent review article published in the journal *Saber* [27(1):17-24, 2015], about the studies that have been made in Venezuela between 2003 and the present, of two amoebozoid protozoa species (Amoebozoa) of the *Entamoeba* spp. complex (Archamoebae: Entamoebidae), including *E. histolytica*, the main causative agent of amoebiasis, and *E. dispar*.

KEY WORDS: *Entamoeba* spp. complex, amoebiasis.

Sr. Editor

Hemos leído con especial atención el artículo de revisión de la Prof. Bracho Mora (2015) acerca de los estudios hechos en los últimos 12 años en Venezuela sobre los protozoarios ameboideos *Entamoeba histolytica* y *E. dispar*. Esto nos ha motivado a realizar comentarios y complementar los conocimientos y las ideas del tópico, especialmente sobre todos los taxones que actualmente integran el complejo *Entamoeba* spp.

Los microorganismos eucariotas unicelulares denominados comúnmente como amibas o amebas (del griego: “ἀμοιβή”, cambio), comprende un amplio grupo polifilético de protozoarios ameboideos que producen pseudópodos y que cambian su forma cuando se movilizan; en la actualidad, éstos se encuentran compuestos por tres grandes grupos evolutivos, siendo el filo Amoebozoa donde se ubican varios taxones que poseen importancia sanitaria, e integrado por más de 2.400 especies y se le considera el mayor filo de protistas (Cavalier-Smith *et al.* 2015). Típicamente, los amebozoos poseen pseudópodos no eruptivos, romos y anchos (lobopodios), y alternan en sus ciclos vitales un estadio de trofozoíto unicelular con una fase de quiste

inmóvil, en repuestas al estrés ambiental; los amebozoos se encuentran agrupados en dos subfilos: Lobosa y Conosa (Cavalier-Smith *et al.* 2015). En este último subfilo mencionado se ubican los amebozoos del género *Entamoeba* spp. (Archamoebae: Entamoebidae), varios de los cuales pueden habitar como comensales o en vida parasitaria dentro del tracto gastrointestinal del humano y los animales, incluyendo vertebrados e invertebrados (Weedall y Hall 2011).

Hasta el presente, en los humanos se ha detectado una especie del género *Entamoeba* spp. en la cavidad bucal (tejido gingival; *E. gingivalis*), y siete especies habitando, en ocasiones de manera simpátrica, en el lumen del intestino grueso, incluyendo *E. histolytica*, *E. dispar*, *E. moshkovskii*, *E. bangladeshi*, *E. polecki*, *E. coli* y *E. hartmannii* (Nguí *et al.* 2012, Royer *et al.* 2012, Regan *et al.* 2014). De estas especies, *E. histolytica*, *E. dispar*, *E. moshkovskii* y *E. bangladeshi* integran el denominado complejo *Entamoeba* spp., siendo las mismas indistinguibles morfológicamente (*i.e.*, son especies crípticas, isomórficas o gemelas), por lo que la microscopía de luz posee limitaciones para su diagnóstico microbiológico específico (Ali 2015); es significativo señalar que la especie *E. nuttalli* es también

indistinguible morfológicamente de los integrantes del Complejo *Entamoeba* spp., sin embargo, es propia del primate catarrino no homínido *Macaco rhesus* (*Macaca mulatta*; Cercopithecidae) (Regan *et al.* 2014).

Para la correcta identificación de los integrantes del complejo, y por lo tanto dar un diagnóstico preciso, se han desarrollado e implementado técnicas bioquímicas (electroforesis de isoenzimas; matriz asistida por láser de desorción/ionización tiempo de vuelo: MALDI-TOF), inmunológicas (anticuerpos, antígenos) y/o moleculares (reacción en cadena de la polimerasa: PCR; PCR a tiempo real; amplificación de la recombinasa polimerasa: ARP) (Parija *et al.* 2014, Calderaro *et al.* 2015, Nair *et al.* 2015); aunque actualmente a las técnicas moleculares ya se les considera las “pruebas estándar de oro” (*gold standard*) (Parija *et al.* 2014), no obstante, como bien lo señala Bracho Mora (2015), con mayor énfasis por sus elevados costos, estas nuevas herramientas difícilmente puedan implementarse en la rutina de la práctica médica asistencial del territorio nacional, y de muchos países en desarrollo, especialmente si se toma en cuenta que la mayor parte de la población endémicamente expuesta posee recursos limitados.

Como bien lo señala la Prof. Bracho Mora (2015) en su revisión, de las cuatro especies del Complejo hasta el presente en Venezuela solo se ha reportado la presencia de *E. histolytica* y *E. dispar*; sin embargo, indica que se están realizando investigaciones con técnicas moleculares para determinar “la verdadera prevalencia de *E. moshkovskii* en nuestro país”.

Por otra parte, *E. hartmannii* se puede distinguir de las especies del complejo *Entamoeba* spp. principalmente mediante morfometría, por presentar sus quistes generalmente menores dimensiones; mientras que *E. polecki* y *E. coli* poseen caracteres morfológicos bien diferenciables; sin embargo, debe tenerse presente que si las coloraciones o montajes de los especímenes se encuentran defectuosos, algunas de estas características morfo-típicas pudieran solaparse y confundir al microscopista (Santos *et al.* 2012). Estos tres taxones se han reportado para el país, y por lo general se consideran comensales o no patógenos; sin embargo, existen reportes, incluyendo Venezuela, de casos sintomáticos debidos a *E. polecki* (Chacín-Bonilla *et al.* 1976, Salaki *et al.* 1979, Chacín-Bonilla 1980); esta especie también se ha aislado de porcinos (Jacob *et al.* 2015).

Desde un punto de vista patológico, comúnmente se ha considerado a *E. histolytica* como la única especie

del complejo capaz de causar invasión intestinal (colitis disintérica amibiana) y extra intestinal (abscesos hepáticos, pulmonares, cerebrales), tanto en humanos como animales, pudiendo provocar inclusive el deceso del individuo, por lo que se le considera uno de los protozoos entéricos que ocasionan mayores tasas de mortalidad (Stanley 2003, Oliveira *et al.* 2015); sin embargo, estudios recientes tanto clínicos como experimentales (*in vivo* e *in vitro*), en los demás taxones que integran al Complejo *Entamoeba* spp. existen evidencias que podrían estar cambiando este paradigma, o al menos a replanteárselo o cuestionarlo. En este sentido, se ha obtenido secuencias de ADN de *E. dispar* en pacientes con absceso hepático amibiano, además que se han descrito casos de enteritis debido a este taxón de amebozoo (Graffeo *et al.* 2014, Oliveira *et al.* 2015); por otra parte, experimentalmente se ha detectado que algunas cepas de *E. dispar*, obtenidas de casos sintomáticos o no, pueden ocasionar efectos patológicos, tanto intra como extraintestinal, similares a los ocasionados por *E. histolytica*, especialmente cuando son inoculadas en animales de laboratorio (hámsteres, ratas, ratones) y en presencia de algunas bacterias (Oliveira *et al.* 2015). Tomando en cuenta esto último discutido, es significativo acotar que *E. dispar* también posee la capacidad de eritrofagocitosis, aunque significativamente menor que su par *E. histolytica* (Talamás-Lara *et al.* 2014), lo cual se ha observado en heces líquidas con moco y sangre de pacientes de Venezuela infectados únicamente con *E. dispar* (Rodulfo *et al.* 2012); por lo tanto, la precisión del criterio de utilizar la presencia de eritrofagocitosis de los trofozoitos como “típico de *E. histolytica*” pareciera que debe revisarse, especialmente cuando no se cuenta con herramientas diagnósticas bioquímicas, inmunológicas y/o moleculares.

En relación con *E. moshkovskii*, se han aportado fuertes evidencias tanto clínicas como experimentales, especialmente en países asiáticos (Malasia, Bangladesh), de que esta especie de amebozoo también ocasiona eventos entéricos patológicos al humano y animales (diarrea, colitis) (Ngui *et al.* 2012, Shimokawa *et al.* 2012); de interés resulta los hallazgos de esta especie, que usualmente se ha detectado en vida libre, en ganado bovino, elefantes y tortugas acuáticas, por lo que pudiera considerarse como un parásito facultativo (Jacob *et al.* 2015). Por otra parte, *E. bangladeshi*, una especie del complejo reconocida recientemente en Bangladesh mediante la implementación de métodos moleculares (genes ribosomales de la subunidad pequeña 18 S) en heces diarreicas de niños, también posee el potencial patogénico para los humanos (Royer *et al.* 2012).

Estas evidencias plantean la necesidad de realizar estudios más profundos y detallados, especialmente en el territorio nacional, para verificar la posibilidad de que otras cepas y/o especies del Complejo *Entamoeba* spp. pudieran ser patógenas.

En artículos previos (Cazorla-Perfetti 2014a,b), hemos comenzado a llamar la atención acerca de la necesidad de homogenizar la nomenclatura taxonómica y sistemática de los taxones enteroparasitarios en las revistas del país, especialmente en las de interés Biomédico. Particularmente en ambas publicaciones se analizó los casos de *Blastocystis* spp. y *Cystoisospora* spp. (Cazorla-Perfetti 2014a,b). Por ello, es sorprendente que todavía en algunas revistas de nuestro medio e inclusive de otros países, en estudios donde se utilizó la microscopía de luz convencional como único método de diagnóstico, se haya hecho la descripción de quistes y trofozoítos como pertenecientes a “*Entamoeba histolytica*”.

A la luz de todo lo discutido, ante la dificultad de distinguir las especies integrantes del Complejo *Entamoeba* spp. mediante morfo-taxonomía, cuando se detecten quistes y/o trofozoítos compatibles con “*Entamoeba histolytica*” mediante técnicas microscópicas convencionales, lo más recomendable, conveniente y científico es realizar el reporte como “Complejo *Entamoeba* spp.” o “*Entamoeba histolytica/dispar/moshkovskii/bangladeshi*”.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALI I. 2015. Intestinal amebae. Clin. Lab. Med. 35(2):393-422.
- BRACHO MORA A. 2015. *Entamoeba histolytica* y *Entamoeba dispar* en Venezuela, desde el año 2003 a la actualidad. Una revisión. Saber. 27(1):17-24.
- CALDERARO A, PIERGIANNI M, BUTTRINI M, MONTECCHINI S, PICCOLO G, GORRINI C, ROSSI S, CHEZZI C, ARCANGELETTI M, MEDICI M, DE CONTO F. 2015. MALDI-TOF mass spectrometry for the detection and differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar*. PLoS One. 10(4):e0122448.
- CAVALIER-SMITH T, FIORE-DONNO A, CHAO E, KUDRYAVTSEV A, BERNEY C, SNELL E, LEWIS R. 2015. Multigene phylogeny resolves deep branching of Amoebozoa. Mol. Phylog. Evol. 83:293-304.
- CAZORLA-PERFETTI D. 2014a. ¿*Blastocystis* sp. o *B. hominis*? ¿protozoario o chromista? Saber. 26(3):343-346.
- CAZORLA-PERFETTI D. 2014b. ¿*Cystoisospora belli* o *Isospora belli*? ¿Cystoisosporiosis o isosporiosis? Rev. Venezolana. Sal. Púb. 2(2):57-58.
- CHACÍN-BONILLA L. 1980. Successful treatment of human *Entamoeba polecki* infection with metronidazole. Am. J. Trop. Med. Hyg. 29(4):521-523.
- CHACÍN-BONILLA L, GUANIPA N, ARAPÉ R. 1976. Prevalencia de *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba hartmanni* y otros parásitos intestinales, en niños hospitalizados. Inv. Clin. 17(1):25-41.
- GRAFFEO R, ARCHIBUSACCI C, SOLDINI S, ROMANO L, MASUCCI L. 2014. *Entamoeba dispar*: a rare case of enteritis in a patient living in a non-endemic area. Case Rep. Gastrointest. Med. 2014:498058.
- JACOB A, BUSBY E, LEVY A, KOMM N, CLARK C. 2015. Expanding the *Entamoeba* universe: new hosts yield novel ribosomal lineages. J. Eukaryot. Microbiol. doi: 10.1111/jeu.12249. [Epub ahead of print].
- PARIJA S, MANDAL J, PONNAMBATH D. 2014. Laboratory methods of identification of *Entamoeba histolytica* and its differentiation from look-alike *Entamoeba* spp. Trop. Parasitol. 4(2):90-95.
- NAIR G, REBOLLEDO M, WHITE A JR, CRANNELL Z, RICHARDS-KORTUM R, PINILLA A, RAMÍREZ J, LÓPEZ M, CASTELLANOS-GONZALEZ A. 2015. Detection of *Entamoeba histolytica* by Recombinase Polymerase Amplification. Am. J. Trop. Med. Hyg. pii: 15-0276. [Epub ahead of print]. doi:10.4269/ajtmh.15-0276.
- NGUI R, ANGAL L, FAKHRURRAZI S, LIAN Y, LING L, IBRAHIM J, MAHMUD R. 2012. Differentiating *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba dispar* and *Entamoeba moshkovskii* using nested polymerase chain reaction (PCR) in rural communities in Malaysia. Parasit. Vectors. 5:187.
- OLIVEIRA F, NEUMANN E, GOMES M, CALIARI M. 2015. *Entamoeba dispar*: could it be pathogenic. Trop. Parasitol. 5(1):9-14.

- REGAN C, YON L, HOSSAIN M, ELSHEIKHA H. 2014. Prevalence of *Entamoeba* species in captive primates in zoological gardens in the UK. PeerJ. 2:e492.
- RODULFO H, AHMAR B, RODRÍGUEZ M, MORA L, DE DONATO M. 2012. Nested PCR reveals elevated over-diagnosis of *E. histolytica* in Barcelona, Venezuela. Invest. Clin. 53(4):365-377.
- ROYER T, GILCHRIST C, KABIR M, ARJU T, RALSTON K, HAQUE R, CLARK G, PETRI W. 2012. *Entamoeba bangladeshi* nov. sp., Bangladesh. Emerg. Infect. Dis. 18(9):1543-1545.
- SALAKI J, SHIREY J, STRICKLAND G. 1979. Successful treatment of symptomatic *Entamoeba polecki* infection. Am. J. Trop. Med. Hyg. 28(2):190-193.
- SANTOS H, BANDYOPADHYAY K, BANDEA R, PERALTA R, PERALTA J, DA SILVA A. 2012. LUMINEX®: a new technology for the simultaneous identification of five *Entamoeba* spp. commonly found in human stools. Parasit. Vectors. 6:69.
- SHIMOKAWA C, KABIR M, TANIUCHI M, MONDAL D, KOBAYASHI S, ALI I, SOBUZ S, SENBA M, HOUPPT E, HAQUE R, PETRI W JR, HAMANO S. 2012. *Entamoeba moshkovskii* is associated with diarrhea in infants and causes diarrhea and colitis in mice. J. Infect. Dis. 206(5):744-751.
- STANLEY S JR. 2003. Amoebiasis. Lancet. 361(9362):1025-1034.
- TALAMÁS-LARA D, CHÁVEZ-MUNGUÍA B, GONZÁLEZ-ROBLES A, TALAMÁS-ROHANA P, SALAZAR-VILLATORO L, DURÁN-DÍAZ A, MARTÍNEZ-PALOMO A. 2014. Erythrophagocytosis in *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar*: a comparative study. Biomed. Res. Int. 2014:626259.
- WEEDALL G, HALL N. 2011. Evolutionary genomics of *Entamoeba*. Res. Microbiol. 162(6):637-645.