

CAPÍTULO 3

Cystoisospora spp. Cystoisosporosis animal

María Inés Gamboa

Generalidades

El género *Cystoisospora* pertenece al Phylum Apicomplexa, por poseer un complejo apical que le permite penetrar la célula hospedadora, son parásitos intracelulares obligados.

El género *Isospora* fue descrito por primera vez por Schneider en 1881 y su taxonomía ha sido motivo de controversia desde entonces (Tabla 1). En 1977, se propuso el género *Cystoisospora* debido a la presencia de quistes en tejidos de roedores que funcionan como hospedadores intermediarios de *Isospora felis* e *Isospora rivolta* de gatos (Frenkel, 1977). El género pertenecía a la familia Eimeriidae, pero estudios filogenéticos demostraron que *Cystoisospora* está más estrechamente relacionada con *Toxoplasma*, *Neospora* y *Sarcocystis* spp. que con *Eimeria*, lo que indica que pertenece a la familia Sarcocystidae (Carreno et al., 1998; Franzen et al., 2000). Más recientemente Barta y colaboradores (2005), asignaron todos los ooquistes tetrasporozoicos, diplosporoquísticos de mamíferos sin cuerpo de Stieda en sus esporoquistes, al género *Cystoisospora* (Sarcocystidae), y todos los ooquistes de aves con cuerpos de Stieda en sus esporoquistes al género *Isospora*.

Las especies que se encuentran con frecuencia en el perro y que son causa común de diarrea en cachorros son: *Cystoisospora canis*, *Cystoisospora ohioensis*, *Cystoisospora burrowsi*, *Cystoisospora neorivolta*.

El género *Cystoisospora* se caracteriza por tener quistes monozoicos, es decir, quistes que tienen un solo tipo de célula o zoito y de un solo tipo de hospedador intermediario. El ciclo es heteroxeno facultativo, siendo la monoxenia facultativa la más frecuente.

Estos protozoos son específicos del hospedador, tienen una distribución mundial y las infecciones son muy comunes, especialmente en animales jóvenes. En un estudio austriaco, el 8,7% de los perros menores de 2 años estaban infectados; el 78% de las muestras positivas se encontraban en cachorros menores de 4 meses (Mitchet et al., 2005). En los Estados Unidos, el CAPC informa de tasas de prevalencia de la infección por *Cystoisospora* spp. que van desde el 3% hasta más del 30% (www.capcvet.org). No se han comprobado infecciones en humanos.

A diferencia de lo que ocurre en otros hospedadores, donde son comunes las infecciones mixtas con varias especies de *Eimeria*, *C. suis* es el patógeno predominante en los cerdos, causando la cystoisosporidiosis neonatal porcina.

Morfología

La caracterización morfológica de las especies de *Cystoisospora* es problemática, ya que muchos de los ooquistes se parecen a los de *Toxoplasma*, *Hammondia* y *Sarcocystis*.

Los ooquistes de *Cystoisospora* tienen dos esporoquistes con cuatro esporozoítos y carecen de micrópila, cuerpo de Stieda y residuo del ooquiste (Figuras 1 y 2).

Los ooquistes de *C. felis* miden 38–51 μm por 27–29 μm , mientras que los ooquistes de *C. rivolta* son mucho más pequeños (21–28 μm por 18–23 μm) (Soulsby, 1987). Los ooquistes de *Cystoisospora suis* de cerdos miden 20–24 μm por 18–21 μm y los ooquistes de *C. ohioensis* en perros miden 20–27 μm por 15–24 μm en comparación con los ooquistes de *C. canis* que miden 34–40 μm por 28–32 μm (Dubey & Lindsay, 2019). Sin embargo, los ooquistes de *C. ohioensis* se superponen en tamaño con *C. burrowsi* y *C. neorivolta* en perros (Lindsay et al., 1997), por lo cual, estas 3 especies se agruparon en el complejo *C. ohioensis*.

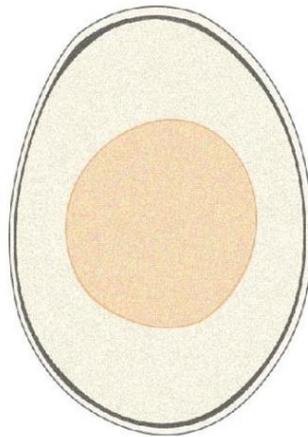


Figura 1. Ooquiste inmaduro de *Cystoisospora animal*

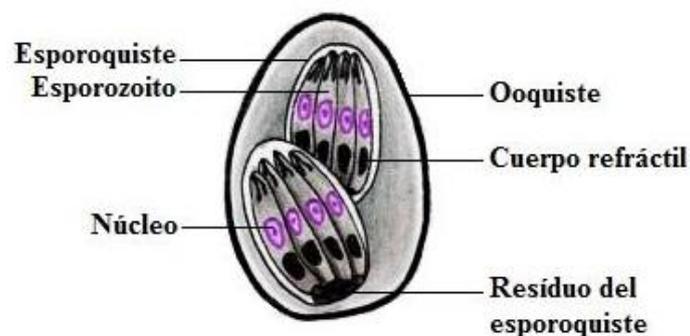


Figura 2. Ooquiste esporulado de *Cystoisospora animal*

Transmisión y formas de diseminación

Los perros y gatos adquieren el parásito a través de la ingestión de ooquistes esporulados del ambiente o de hospedadores paraténicos, como los roedores. La fuente más probable de infección en los cachorros son los ooquistes excretados por sus madres. Aunque se encontraron estadios de *Cystoisospora* en órganos extraintestinales, no hay pruebas de una transmisión lactogénica o congénita. Se desconoce el papel de los hospedadores paraténicos en la epidemiología natural de la transmisión de los coccidios (Dubey & Lindsay, 2019). Los perros, cerdos, roedores, camellos, vacas y otros pueden ser hospedadores paraténicos de *C. felis*.

En una experiencia de laboratorio, animales infectados con ooquistes *C. ohioensis* liberaron ooquistes en heces y también generaron quistes tisulares en bazo y ganglios linfáticos mesentéricos. En cambio, los animales alimentados con quistes tisulares en tejidos de hospedadores paraténicos, sólo liberaron ooquistes (Dubey & Mehlhorn, 1978). Se han reportado *C. canis* y *C. ohioensis* en ratones, ovejas, camellos, asnos, cerdos y búfalos de agua y coyotes. Se cree que los cánidos salvajes comparten los ooquistes de *C. canis* y *C. ohioensis* con el perro. Los ooquistes de *Cystoisospora* spp. se observan en general a partir de las 4 semanas de edad. Las mayores frecuencias de perros infectados se dan a los 4 meses de edad, mientras que, los perros de más de un año rara vez excretan ooquistes (Dubey & Lindsay, 2019).

Ciclo biológico

Cystoisospora spp. es un parásito intracelular obligado y desarrolla un ciclo de vida heteroxeno facultativo. Los cachorros suelen infectarse al ingerir ooquistes de *Cystoisospora* spp. esporulados de su entorno, pero también pueden infectarse al comer un hospedador paraténico. El periodo de prepatencia de *C. canis* es de 9-11 días, el complejo *C. ohioensis* de 4-9 días (Dubey & Lindsay, 2019), el de *C. felis* y *C. rivolta* 4 a 7 días (Dubey, 2018) y el de *C. suis* 5 días (Bowman, 2009). La pared del ooquiste se rompe y los esporozoítos se liberan en el tracto intestinal. Invaden las células epiteliales del intestino delgado, se transforman en trofozoítos e inician la reproducción asexual (merogonia o esquizogonia), que tiene lugar en varios ciclos repetidos. Algunos esporozoítos de *C. canis* y *C. felis* migran a los ganglios linfáticos mesentéricos u otros tejidos y forman quistes. Se sabe que *C. canis*, *C. neorrivolta* y *C. burrowsi* parasitan los enterocitos a nivel de la lámina propia, mientras que *C. ohioensis* ocupa el epitelio superficial del intestino delgado (principalmente yeyuno e íleon), ciego y raramente el colon (Dubey, 1978a; 2019). El modo de división de los esquizontes de *C. canis* y *C. felis* no está aún del todo claro. Se sabe que *Cystoisospora* spp. se multiplican por diferentes tipos de división, incluyendo la endodigenia y merogonia. Por lo tanto (Dubey, 1978b) propuso el término "tipos" en lugar de generaciones

asexuales, debido a las numerosas generaciones observadas dentro de una misma célula hospedadora, en la vacuola parasitófora. Este tipo de división es diferente de una serie de generaciones asexuales en las especies de *Eimeria*.

A los ciclos asexuales les sigue la fase de reproducción sexual: gametogonia. Los merozoitos se diferencian en macro y microgametocitos, se produce la singamia, que da un cigoto 2n. El resultado final del ciclo es un ooquiste, que se expulsa en las heces. Estos ooquistes pueden llegar a ser 200.000 por gramo de heces. En el ambiente, los ooquistes se esporulan (fase de esporogonia) en unos días, dependiendo de las condiciones (a 20°C tardan 48 hs.) y se vuelven infecciosos para sus próximos hospedadores. Los ooquistes son viables e infecciosos durante meses (Saari et al., 2019) (Figura 3).

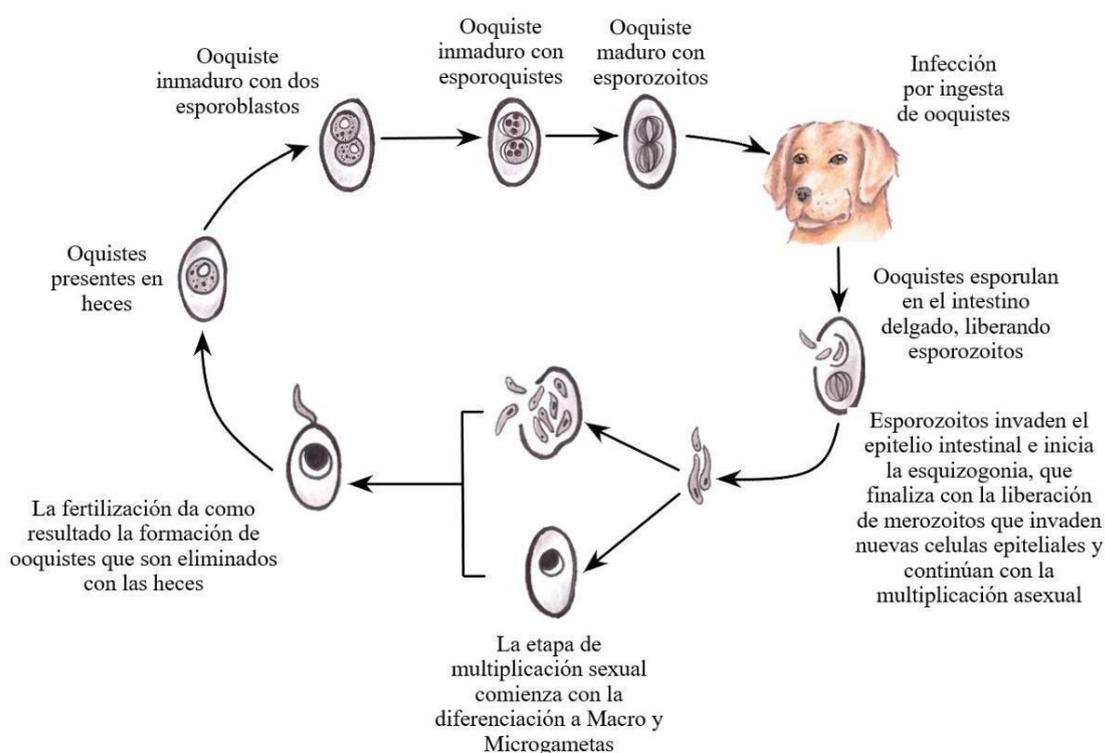


Figura 3. Ciclo biológico de *Cystoisospora* spp.

Patogenia

La gravedad del cuadro clínico dependerá del alcance de las lesiones intestinales y éstas a su vez resultan de la cantidad de ooquistes ingeridos, su patogenicidad y la respuesta inmune del hospedador. En función de esto, se desarrollará una enfermedad más o menos grave. Las lesiones se deben más bien a la inflamación como reacción del hospedador y no tanto a secreciones del parásito (Mitchel et al., 2007).

Los signos clínicos se deben a la destrucción de las células epiteliales intestinales. El daño del epitelio da lugar a la disminución de la superficie de absorción del intestino, o a un daño epitelial de espesor total, que se extiende al tejido conectivo subyacente de la mucosa. Esto puede ir acompañado de hemorragia en el lumen del intestino e inflamación. En casos severos, se observa necrosis de la mucosa intestinal, atrofia de las vellosidades, hipertrofia de las criptas y focos de inflamación, con un exudado fibrinoleucocítico (Mitchel et al., 2007). Houk et al., (2013) demostraron que los perros que habían eliminado previamente *C. ohioensis* no eran inmunes a *C. canis*. En los gatos, *C. rivolta* es más patógeno que *C. felis*, quizás relacionado con la localización del desarrollo; *C. felis* se multiplica en los enterocitos epiteliales superficiales (tasa de recambio rápida) en comparación con *C. rivolta* que puede multiplicarse en los enterocitos de las glándulas de Lieberkühn (células germinales que afectan a la reproducción de enterocitos).

Signología clínica

Los ooquistes de coccidios pueden encontrarse en las heces de perros clínicamente sanos, así como en animales con diarrea. La mayoría de los perros desarrollan una fuerte inmunidad contra la infección y apenas excretan pequeñas cantidades de ooquistes como adultos asintomáticos. Los animales clínicamente afectados son neonatos, muy jóvenes, o están inmunodeprimidos y desarrollan una diarrea verde-grisácea, que puede variar de blanda a acuosa y puede contener sangre o moco. A menudo estos síntomas se autolimitan, aunque a veces duran semanas. En los animales gravemente afectados o estresados pueden observarse vómitos, diarrea grave, anorexia, depresión, deshidratación, letargo, pérdida de peso y muerte. Los ooquistes de coccidios suelen propagarse por transmisión fecal-oral (Datz, 2011).

Los signos clínicos se manifiestan típicamente en cachorros menores de 4 meses de edad. El crecimiento y desarrollo del cachorro pueden verse afectados, incluso en los casos subclínicos. Los coccidios son patógenos oportunistas. Si son patógenos, su virulencia puede verse influida por varios factores de estrés, como condiciones de vida o de alimentación (por ejemplo, cuando se introducen alimentos sólidos en los cachorros). Las coinfecciones con virus, bacterias y otros parásitos son comunes en los perros que muestran signos clínicos (Saari et al., 2019).

Infecciones por *C. ohioensis* en crías inoculadas desarrollaron diarrea. Histológicamente se observaron las vellosidades atrofiadas, con necrosis y descamación de las puntas de las vellosidades. Se informaron infecciones con *C. neorivolta* y *C. burrowsi* asintomáticas (Dubey & Lindsay, 2019).

Cystoisospora suis es agente de coccidiosis neonatal en lechones de 1 a 2 semanas de vida (Bowman, 2009). Los signos clínicos incluyen diarrea, deshidratación y pérdida de peso. La morbilidad es alta y la mortalidad baja o moderada. La susceptibilidad a la infección baja rápidamente con la edad y la infección otorga inmunidad a infecciones futuras, aunque la salud de los lechones puede deteriorarse significativamente por co-infecciones bacterianas o virales. El cuadro clínico generalmente cede en 2 semanas.

Distribución geográfica

Cystoisospora es de distribución cosmopolita, endémica de regiones tropicales y subtropicales. En el caso de *C. canis*, las poblaciones caninas densas, como las de las perreras, son propicias para la transmisión.

Especies

Cystoisospora canis, complejo *C. ohioensis* (*C. ohioensis*, *C. neorivolta*, *C. burrowsi*), *C. cati*, *C. rivolta*, *C. suis*.

Diagnóstico

Los ooquistes fecales se detectan con métodos de flotación. Como la diarrea puede comenzar antes de la secreción de ooquistes y la eliminación de ooquistes puede ser intermitente, es recomendable analizar varias muestras fecales, o la toma de una muestra seriada. Cuando se encuentran ooquistes en las heces, se recomienda esporularlos, para comprobar que realmente son del tipo *Cystoisospora* (dos esporoquistes en cada ooquiste) (Imagen 1). La esporulación tiene lugar en condiciones húmedas y ricas en oxígeno, en una placa de Petri con dicromato de potasio. Hay que tener en cuenta que los estudios que se basan en microscopía para la detección es probable que subestimen la prevalencia del organismo estudiado, ya que estudios anteriores han demostrado que la PCR puede detectar muchos más positivos que la microscopía (Ryan et al., 2005).

Los perros suelen practicar la coprofagia y es muy común encontrar ooquistes de *Eimeria* spp. (con cuatro esporoquistes en un ooquiste esporulado) de liebres, aves o rumiantes, en las heces caninas. Estos no infectan a los perros, no causan efectos adversos y no requieren intervención.

Los esquizontes, merozoitos y ooquistes parcialmente formados pueden encontrarse en frotis realizados en solución salina normal (no en agua) (Dubey & Lindsay, 2019).

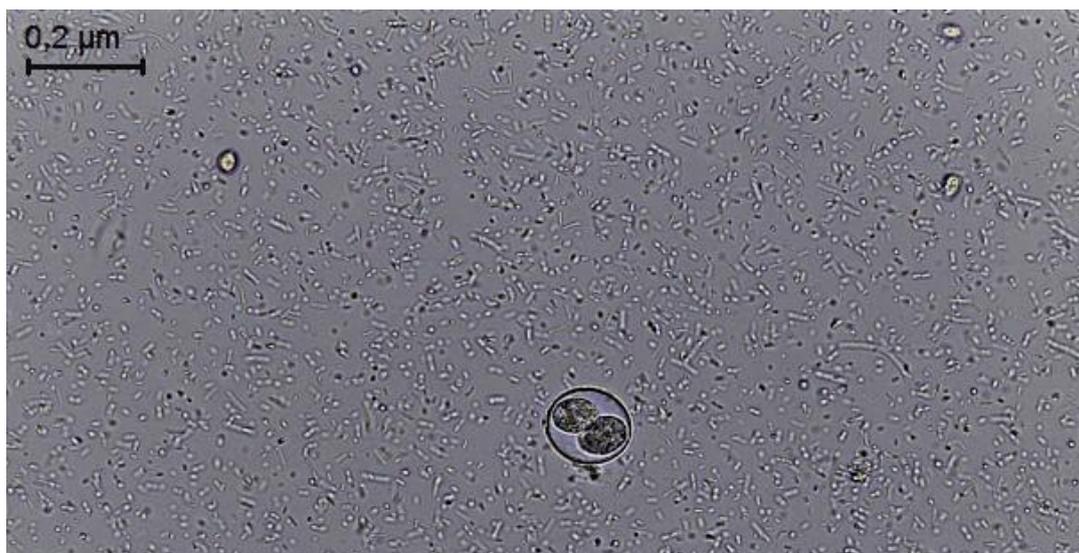


Imagen 1. Ooquiste de *C. canis* esporulado

Tratamiento

El tratamiento puede no ser necesario, ya que las infecciones suelen ser autolimitadas y clínicamente insignificantes. El tratamiento puede ayudar a limitar el número de ooquistes que se liberan en una perrera y puede ser necesario en casos de enfermedad clínica prolongada (Hall, 2013). Otros indican el tratamiento para todos los cachorros que hayan estado en contacto con perros con coccidiosis (toda la camada). El tratamiento temprano minimiza el daño epitelial en el intestino. En muchos casos, el manejo de las condiciones estresantes subyacentes (por ejemplo, el hacinamiento, el transporte, la desnutrición y otros parásitos), disminuirá o eliminará la infección por coccidios. Se han utilizado como opciones de tratamiento la sulfadimetoxina (50-60 mg/kg cada 24 hs durante 10-20 días), trimetoprim/sulfametoxazol (30 mg/kg cada 8 hs durante 10 días), o el toltrazuril (20 mg/kg en única dosis o repetir a los 15 o 20 días). Actualmente los más utilizados son toltrazuril y ponazuril (20 mg/kg dos veces, 1 a 7 días con un intervalo de 1 a 7 días o en 50 mg/kg una vez). Como terapia de apoyo, se puede utilizar la rehidratación y el tratamiento antimicrobiano, si se sospecha de una infección bacteriana secundaria. Los perros deben permanecer en el interior y no ser alimentados con carne cruda. Las medidas higiénicas generales deben ser practicadas en las perrerías para minimizar la diseminación de los ooquistes (Dubey & Lindsay, 2019). En cerdos se utiliza el toltrazuril como tratamiento de *C. suis*. Como *C. suis* induce daños intestinales durante la prepatencia, es decir, antes de que los ooquistes sean excretados heces, hay que aplicar un tratamiento eficaz a los lechones expuestos a la infección antes de que el parásito pueda ser diagnosticado coprológicamente (Mundt et al., 2007). No existen vacunas y la rápida aparición de resistencia a todos los anticoccidiales introducidos en las *Eimeria* de los pollos, explica la urgencia en desarrollar estrategias de intervención nuevas y sostenibles contra *C. suis* para combatir la cistosisporosis porcina neonatal en el futuro (Shrestha et al., 2015).

Profilaxis

Evitar el estrés y mantener una buena higiene en el entorno de los cachorros es importante para la profilaxis. Las heces deben eliminarse sin demora y las superficies deben secarse después de lavarlas. Aunque los desinfectantes generales que no dañan a los humanos son ineficaces para matar los ooquistes de coccidios, eliminan muchos otros contaminantes. La desinfección con vapor o productos químicos como el 10% de amoníaco puede aumentar la eficacia de la limpieza, pero los ooquistes suelen ser muy resistentes a los desinfectantes comunes, lo que subraya la importancia de la limpieza mecánica. El calor y la sequedad ayudan a matar y controlar los ooquistes ambientales. El personal que manipula cachorros infectados debe mantener una buena higiene para evitar la transferencia de la infección entre los perros y las instalaciones de la perrera. El tratamiento del equipamiento con agua caliente (> 70 °C) es el más eficaz para eliminar los ooquistes de coccidios no esporulados. Se debe intentar minimizar el estrés durante el transporte de los cachorros (Dubey & Lindsay, 2019). La profilaxis de cistisosporas felinas debe incluir la limpieza diaria y desinfección de las cajas de arena de los gatos utilizando agua caliente (>70°C) y desinfección general. Nunca se debe alimentar a los gatos con carne cruda y deben mantenerse en el interior para evitar la caza (Dubey, 2018).

Para prevenir la exposición temprana de los lechones a *C. suis*, la reducción o inactivación de los ooquistes infecciosos es clave para el control de la cistisosporosis. Las estrategias de higiene eficientes incluyen la limpieza con vapor y la aplicación de un desinfectante con eficacia anticoccidial (Straberg & Dauschies, 2007).

Importancia en salud pública

La infección de gatos crónicamente infectados por *T. gondii* con *C. felis* induce la reexcreción de ooquistes de *T. gondii* en ausencia de signos clínicos. La recaída inducida por *C. felis* es específica porque *C. rivolta* no induce la recaída de la infección por *T. gondii* y el efecto puede bloquearse mediante la inmunización de los gatos con *C. felis* antes de la infección por *T. gondii*. Tanto *C. felis* como *T. gondii* pueden adquirirse simultáneamente si los hospedadores intermedios están infectados con estos parásitos. El mecanismo de interacción de *C. felis* y *T. gondii* no se conoce, pero estos organismos comparten algunos antígenos (Dubey, 2018).

Como los lechones que padecen cistisosporosis suelen presentar un retraso en el desarrollo, la infección puede dar lugar a importantes pérdidas de producción. Las pérdidas económicas asociadas a la coccidiosis en el ganado porcino se deben principalmente a rendimiento, el retraso en el crecimiento, la mortalidad y el costo del tratamiento (Hinney et al., 2020).

Referencias

- Barta, J.R. Schrenzel, M.D. Carreno, R. Rideout, B.A. (2005). The genus *Atoxoplasma* (Garnham 1950) as a junior objective synonym of the genus *Isospora* (Schneider 1881) species infecting birds and resurrection of *Cystoisospora* (Frenkel 1977) as the correct genus for *Isospora* species infecting mammals. *Journal of Parasitology*. 91: 726-727.
- Bowman, D.D. (2009). *Georgys' Parasitology por veterinarians*. 9th Ed. Edit. Elsevier. 452 pp.
- Carreno, R.A. Schnitzler, B.E. Jeffries, A.C. Tenter, A.M. Johnson, A.M. & Barta, J.R. (1998). Phylogenetic analysis of coccidia based on 18S rDNA sequence comparison indicates that *Isospora* is most closely related to *Toxoplasma* and *Neospora*. *Journal of Eukaryotic Microbiology*. 45: 184–188.
- Datz, C. (2011). *Small Animal Pediatrics || Parasitic and Protozoal Diseases*. (19): 154-160.
- Dubey, J.P. (1978a). Life cycle of *Isospora ohioensis* in dogs. *Parasitology*. 77: 1-11.
- Dubey, J.P. (1978b). Pathogenicity of *Isospora ohioensis* infection in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 173: 192-197.
- Dubey, J.P. & Mehlhorn, H. (1978). Extraintestinal stages of *Isospora ohioensis* from dogs in mice. *The Journal of parasitology*. 689-695.
- Dubey, J.P. (2018). A review of *Cystoisospora felis* and *C. rivolta*-induced coccidiosis in cats. *Veterinary Parasitology*. 15, 263: 34-48.
- Dubey, J.P. (2019). Re-evaluation of merogony of a *Cystoisospora ohioensis*-like coccidian and its distinction from gametogony in the intestine of a naturally infected dog. *Parasitology*. 146 (6): 740-745.
- Dubey, J.P. & Lindsay D.S. (2019). Coccidiosis in dogs. 100 years of progress. *Veterinary Parasitology*. 266: 34-55.
- Franzen, C. Muller, A. Bialek, R. Diehl, V. Salzberger, B. & Fatkenheuer, G. (2000). Taxonomic position of the human intestinal protozoan parasite *Isospora belli* as based on ribosomal RNA sequences. *Parasitology Research*. 86: 669–676.
- Frenkel, J.K. (1977). *Besnoitia wallacei* of cats and rodents: with a reclassification of other cyst-forming isosporoid coccidia. *Journal of Parasitology*. 63: 611–628.
- Hall, E.J. (2013). Small Intestine. In *Canine and Feline Gastroenterology*. (57): 651-728.
- Hinney, B. Cvjetkovic, V. Espigares, D. Vanhara, J. Waehner, C. Ruttkowski, B. Selista, R. Sperling, D. & Joachim, A. (2020). *Cystoisospora suis* Control in Europe Is Not Always Effective. *Frontiers in veterinary science*. 7:113.
- Houk, A.E., O'Connor, T., Pena, H.F., Gennari, S.M., Zajac, A.M. & Lindsay, D.S. (2013). experimentally induced clinical *Cystoisospora canis* coccidiosis in dogs with prior natural patent *Cystoisospora ohioensis*-like or *C. canis* infections. *Journal of Parasitology*. 99(5): 892-895.
- Lindsay, D.S., Dubey, J.P. & Blagburn, B.L. (1997). Biology of *Isospora* spp. from humans, non-human primates, and domestic animals. *Clinical Microbiology Reviews*. 10(1), 19-34.

- Mitchell, S.M., Zajac, A.M., Charles, S., Duncan, R.B. & Lindsay, D.S. (2007). *Cystoisospora canis* Nemeséri, 1959 (syn. *Isospora canis*), infections in dogs: clinical signs, pathogenesis, and reproducible clinical disease in beagle dogs fed oocysts. *Journal of Parasitology*. 93(2): 345-352.
- Mundt, H.C., Mundt-Wüstenberg, S., Dauschies, A., & Joachim, A. (2007). Efficacy of various anticoccidials against experimental porcine neonatal isosporosis. *Parasitology research*. 100(2): 401-411.
- Nemzek, J.A., Lester, P. A., Wolfe, A.M., Dysko, R.C., & Myers Jr, D.D. (2015). Biology and diseases of dogs. *In Laboratory animal medicine*. (pp. 511-554). Academic Press.
- Ryan, U. M., Bath, C., Robertson, I., Read, C., Elliot, A., McInnes, L., ... & Besier, B. (2005). Sheep may not be an important zoonotic reservoir for *Cryptosporidium* and *Giardia* parasites. *Applied and Environmental Microbiology*. 71(9): 4992-4997.
- Saari, S. Näreaho, A. & Nikander, S. (2019). *Protozoa*. *In Canine Parasites and Parasitic Diseases*. (2): 5–34.
- Shrestha, A., Abd-Elfattah, A., Freudenschuss, B., Hinney, B., Palmieri, N., Ruttkowski, B. & Joachim, A. (2015). *Cystoisospora suis*—A model of mammalian cystoisosporosis. *Frontiers in Veterinary Science*. 2: 68.
- Soulsby, E.J.L. (1987). *Parasitología y Enfermedades Parasitarias de los Animales Domésticos*. 7 Ed. Editorial. Intermédica Recuperado de: http://redbiblio.unne.edu.ar/pdf/0602-004365_1.pdf
- Straberg, E. & Dauschies, A. (2007). Control of piglet coccidiosis by chemical disinfection with a cresol-based product (Neopredisan 135-1®). *Parasitology research*. 101(3): 599-604.