

Urotelio y parasitación vesical. Estudio morfológico de la carcinogénesis por *Schistosoma haematobium*

J. Ricardo Álvarez-Vijande García

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSIDAD DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA

UROTELIO Y PARASITACION VESICAL:
ESTUDIO MORFOLOGICO DE LA CARCINOGENESIS POR
SCHISTOSOMA HAEMATOBIIUM

José Ricardo Alvarez-Vijande Garcia

Tesis presentada para aspirar al grado
de DOCTOR en Medicina y Cirugía.

Barcelona
1989



UNIVERSIDAD DE BARCELONA
DPTO. DE CIENCIAS MORFOLOGICAS
Y ODONTOESTOMATOLOGIA

Celestino BARASTEGUI ALMAGRO, Profesor Titular del Departamento de Ciencias Morfológicas y Odontoestomatología, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona,

CERTIFICA: en calidad de Director de la Tesis Doctoral presentada por **D. José Ricardo ALVAREZ-VIJANDE GARCIA**, bajo el título: **UROTELIO Y PARASITACION VESICAL: ESTUDIO MORFOLOGICO DE LA CARCINOGENESIS POR SCHISTOSOMA HEAMATOBIUM**, realizada en el Departamento de Ciencias Morfológicas de la Facultad de Medicina, presenta los méritos necesarios para procederse a su lectura y pública defensa.

Y para que así conste firma el presente en Barcelona a 26 de mayo de 1989.

Fdo.: Dr. C. Barastegui
Director de la Tesis



UNIVERSIDAD DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

CÁTEDRA DE UROLOGÍA

PROF. DR. PABLO CARRETERO

El Profesor Dr. Pablo Carretero González, Catedrático de Urología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona, y Jefe del Servicio de Urología y Unidad de Trasplante Renal del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona,

C E R T I F I C A :

en calidad de Co-Director de la Tesis Doctoral de D. Ricardo Alvarez-Vijande, titulada " UROTELIO Y PARASITACION VESICAL. ESTUDIO MORFOLOGICO DE LA CARCINOGENESIS POR SCHISTOSOMA HAEMATOBIIUM ", que dicha Tesis está en condiciones de ser leída en la próxima convocatoria.

Lo que hacemos constar a los efectos oportunos, en Barcelona a cinco de Mayo de mil novecientos ochenta y nueve.


Prof. Dr. Pablo Carretero

*A mi padre, por la honestidad y
rectitud que le distingue.*

A mi madre, a quien todo debo.

A mi esposa.

AGRADECIMIENTOS

La colaboración de diferentes personas ha sido decisiva para llevar a término esta Tesis Doctoral. A todas ellas quisiera agradecer la ayuda y consejos recibidos.

Al profesor Celestino Barastegui Almagro, Director de la Tesis en reconocimiento de su labor por ofrecerme toda su dedicación y apoyo.

Al profesor Pablo Carretero Gonzalez, maestro y amigo del que siempre he recibido la confianza y estímulo necesarios tanto para la realización de esta Tesis Doctoral como para mi formación urológica.

A los profesores Domingo Ruano Gil y Antonio Tejedo Mateu que han permitido la realización de la presente Tesis Doctoral en su Departamento, en agradecimiento por las facilidades y apoyo en este proyecto.

Al profesor Jose Maria Gil-Vernet, maestro de Urología, en agradecimiento por sus enseñanzas en la disciplina quirúrgica, de quien tanto he aprendido, que no puedo más que reflejar mi profunda admiración y respeto.

Al profesor Roberto Talbot-Wright compañero y amigo, de quien he aprendido la importancia de la precisión quirúrgica y cuya colaboración me sirve de estímulo para el trabajo diario.

A los doctores Antonio Alcaraz y Agustín Franco, predecesores en esta tarea y con cuya importante colaboración desinteresada ha finalizado el presente trabajo.

A los profesores Antonio Gelabert i Mas y Manuel Corachán por el estímulo inicial y colaboración para el estudio de los pacientes afectos de Schistosomiasis.

A los profesores Santiago Mas i Coma y Guillermo Esteban Sanchis, por su colaboración con el material experimental, y por sus orientaciones en el estudio de la Esquistosomiasis.

Al profesor Ghoneim de la Universidad de Mansoura, Egipto, por su contribución con el material histopatológico.

Al profesor Antonio Cimadevila Covelo, profesor en mi etapa de licenciatura, por las facilidades dadas y disposición en formar parte del Tribunal que enjuiciará la Tesis.

Al profesor Gallego, de la Facultad de Farmacia, por las facilidades dadas en la consulta de su prestigiosa biblioteca.

Al Servicio de Microscopia Electronica de la Universidad de Barcelona, por las facilidades otorgadas para la realización de la presente Tesis Doctoral.

A los pacientes por la confianza depositada en mi labor y de los cuales he aprendido aspectos médicos y sociales.

UROTELIO Y PARASITACION VESICAL

	<u>pag</u>
INTRODUCCION	1
* Concepto y definición	2
* Objetivos e hipótesis	10
 ESTADO ACTUAL	 17
* Parasitología:	18
Trichosomoides Crassicauda	18
Schistosoma Haematobium	19
* Epidemiología	25
* Patogénesis:	28
Periodo de incubación	30
Producción e infiltración de huevos	31
Fase de reparación histica	32
Hipótesis de la nitrosamina	36
* Clínica:	39
Urinaria	39
Patología genital y sistémica	42
* Diagnóstico:	45
Examen parasitológico de orina	45
Examen radiológico	46
Cistoscopia	49
Material de biopsia	50

* Lesiones anatomo- patológicas:	51
Bilharzias	52
Cistitis y metaplasia	53
Ulceras vesicales	53
Cáncer vesical	54
* Inmunodiagnosia:	59
Test Intradérmico	60
Tests serológicos:	61
. Test de fijación del complemento	62
. Test de anticuerpos fluorescentes	62
. Test de la cubierta de las cercarias	63
. Test de la precipitina circumoval	63
. Radioinmunoensayo	63
. Inmunolectroforesis	64
. ELISA	64
Vacunas	65
* Clasificación clínico-patológica	66
* Tratamiento:	70
Tratamiento farmacológico	71
. Compuestos antimoniales	71
. Hycantona	72
. Oxamniquina	73
. Metrifonato	74
. Niridazol	75
. Praziquantel	76
Tratamiento quirúrgico	78
MATERIAL Y METODOS	83
* Material Experimental	84
* Material Clínico	85

* Material Histopatológico	85
* Metodología:	86
. Estudio clínico	86
. Estudio histológico:	86
Microscopía óptica	
Microscopía electrónica	
RESULTADOS	94
* Resultados experimentales	95
* Resultados clínicos	121
. Casos clínicos	121
. Laboratorio	122
. Radiología	123
. Cistoscopia	124
. Restoscopia	124
. Examen parasitológico	125
. Tratamiento	126
* Resultados histopatológicos	156
DISCUSION	200
CONCLUSIONES	223
Lineas futuras de investigación	227
BIBLIOGRAFIA	228

ICONOGRAFIA

Fig. 1. Escritura jeroglífica en las paredes del templo de KOMOMBO (destinado a la enseñanza de Medicina) a las orillas del Nilo, a unos 900 Kms. al sur de El Cairo. (Cedido por Barastegui).

En la margen superior derecha se puede observar la representación del falo, relacionado con la amenaza de la hematuria.



INTRODUCCION

CONCEPTO

Las enfermedades parasitarias son uno de los procesos biológicos con mayor implantación y desarrollo dentro de la especie humana.

STOLL (1947) consideraba que existían 2.200 millones de personas parasitadas por helmintos:

- 72 millones por cestodos.
- 148 millones por trematodos.
- 2.000 millones por nematodos.

La Organización Mundial de la Salud estima entre 1975 y 1981

- * Amebiasis: 10% de la población mundial
- * Giardiasis: 200 millones
- * Malaria: 150 millones
- * Leishmaniasis: 1.200.000
- * Tripanosomiasis africana: 100.000 nuevos casos por año.
- * Tripanosomiasis americana: 24 millones
- * Schistosomiasis: mas de 200 millones
 - S. haematobium: 100 millones
 - S. mansoni: 60 millones
 - S. japonicum: 100
- * Fasciolas: 10 millones
- * Filarias: 100 millones
- * Oncocercosis: 30 millones
- * Dracunculosis: 50-80 millones

- * Ascaris: 800-1.000 millones
- * Anquilostoma: 700-900 millones
- * Trichuridos: 500 millones
- * Cestodos: 65 millones.

(Tomado de MARKELL y
VOGE, 1981).

Su localización se realiza preferentemente en tubo digestivo, vías respiratorias, sistema linfático, sangre, piel y subcutáneo.

La localización en el sistema urinario no es frecuente, pero existen determinado tipo de helmintos que presentan esta localización y preferentemente en vejiga urinaria.

PARASITOSIS VESICAL

Animal:

Bóvidos	TREMATODOS	- Schistosoma bovis
Primates	TREMATODOS	- Schist. haematobium
Roedores	NEMATODOS	- Trichosomoides crassicauda. - capilarias

Humana:

	TREMATODOS	- Schistosoma haematobium.
--	------------	-------------------------------

Las distintas posibilidades de parasitación vesical en animales de laboratorio se analizan en la tabla I.

Se incluye bajo la denominación de ESQUISTOSOMIASIS al conjunto de enfermedades parasitarias producidas por diversas especies de helmintos del género *Schistosoma*.

Los esquistosomas productores de esquistosomiasis humana son: *Sch. haematobium*, *Sch. mansoni*, *Sch. japonicum*, *Sch. intercalatum* y *Sch. mekongi*.

La distribución de la esquistosomiasis abarca amplias zonas del globo, y según el registro de la OMS (1985) la distribución en los distintos continentes está representada en la Fig. 4-A.

En Africa predomina la infestación por *Schistosoma haematobium*, si bien es importante la participación de *Sch. mansoni*; en América del Sur y algunas islas de las Antillas son exclusivas las infestaciones por *Sch. mansoni*, y en Asia Oriental y Sudoriental desde Japón hasta el Pacífico por *Sch. japonicum*. Las infestaciones por *Sch. intercalatum* se circunscriben a países del área Centroafricana.

Si bien no es endémica en Europa, debido a las corrientes migratorias de tipo comercial y turístico, no es raro detectar la enfermedad. En nuestro medio, se ha detectado un núcleo de población de enfermos en la zona del Maresme, debido a inmigración de africanos procedentes de Africa ecuatorial (BALANZO y cols., 1984; ALVAREZ y cols., 1985) (Fig. 4-B).

Según laOMS (1985) hay más de 200 millones de personas parasitadas y 600 millones en la actualidad presentan riesgo de parasitación.

La Esquistosomiasis urinaria ó Schistosomiasis haematobium, conocida desde la antigüedad, es una enfermedad endémica crónica, caracterizada por la aparición de sangre en la orina. Ligada a las comunidades agrícolas de los valles de los grandes ríos, afectó a dos grandes civilizaciones: Egipto y Mesopotamia. Su existencia y diversas descripciones de su tratamiento, aparecen ya en varios papiros egipcios de los "*dichos médicos*" entre la XII y la XX dinastía (2000-1090 a J.C.).

Es mencionada en el papiro de Fayoum y 400 años más tarde en los de Ebers (Fig. 2 y 3) y de Hearst, así como en los de Londres y Berlín que datan de la XII dinastía.

El símbolo fálico, así como "A-A-A" es a menudo encontrado y representa probablemente el concepto de hematuria (FAROOQ, 1973) (Fig. 1).

Para SHATTOCK, el cálculo vesical de El Amrah (ahora Abydos) de la era predinástica en Egipto (unos 1400 a.J.C.), encontrando en una momia de un joven de 15-20 años por Smith (1901) se habría originado sobre un huevo de Schist. haematobium (Fig. 2).

Asímismo la hematuria parasitaria era igualmente conocida en Mesopotamia ya que una marca de frontera asiria (Kudurru) conservada en El Louvre, lleva una inscripción amenazando de hematuria a los que tuvieran la audacia de cambiar la piedra de lugar (STICKER y cols., 1929; COUTENAU, 1938).

Presente en los manuscritos de Avicena (siglo X) la hematuria aparecía en numerosos documentos de las conquistas árabes en tiempos modernos (RONCIERE, 1925; HOEPPLI, 1972).

En el curso de la campaña de Egipto, la hematuria apareció frecuentemente en las tropas de Bonaparte (RENOULT, 1808), atribuidas entonces al excesivo calor, al mismo tiempo que aparecían en Francia escritos sobre este extraño hecho, donde "*los hombres tenían menstruaciones como las mujeres*".

Ciertas tradiciones y creencias populares de algunos pueblos africanos como los zulúes de Rhodesia habían establecido una relación entre la hematuria y los baños en los ríos, por lo que creían que la hematuria era provocada por algún animal que se introducía en la uretra con el baño y se protegían con una ligadura sobre el pene o capuchón de fibras vegetales (BLANCHARD, 1904).

El origen de la esquistosomiasis urinaria parece encontrarse en el valle del Alto Nilo, en las mesetas de grandes lagos (FAROOQ, 1973). Probablemente allí se estableció la relación de los huéspedes (hombre y caracol) con el parásito, consecuencia de una estrecha cohabitación en un clima favorable (WRIGHT, 1961).

En los valles de Tigris y Eufrates los métodos de riego habrían mantenido una infestación durante largos períodos de tiempo. La destrucción del sistema original de riego en el siglo XIII hizo decaer en parte la incidencia (FAROOQ, 1973).

La era moderna de la "*hematuria de Egipto*" se abre en 1851 con el descubrimiento por Theodor Bilharz en el Hospital Kasr El Ainy de El Cairo, del parásito responsable de la enfermedad:

Esquistosoma Haematobium, en las ramificaciones de la vena porta de un joven "*fellah*" egipcio. Anunció su descubrimiento a Von Siebold en una carta escrita el 1 de mayo de 1851, dándole una descripción anatómica detallada, adornada con figuras que ilustraban los principales caracteres morfológicos y estableció las relaciones del parásito con la hematuria (BILHARZ, 1852).

Desde entonces en unos 60 años fué precisado el complejo ciclo del parásito y reconocidas las diversas variedades de esquistosomiasis. CHATELAIN en 1978 destaca como más significativos los siguientes trabajos:

En 1859 T.S. COBBOLD descubre los esquistosomas de los animales, J.F. ALLEN en Africa del Sur en 1888 formula la hipótesis de entrada de una forma larvaria a través de la piel.

P. MANSON en 1903 confirma la existencia de 2 tipos de parásitos diferentes.

KASAI y KATSURADA (1904) individualizan y describen la enfermedad causada por *Schistosoma japonicum*.

En 1915 LEIPER identifica el huesped intermedio del *Schistosoma haematobium* en un pueblo cerca de El Cairo.

Se describen las manifestaciones vesicales y sistémicas de la enfermedad y la aparición de la radiología y la endoscopia urinaria introducen en la clínica lo que los estudios necrópsicos habían demostrado durante largo tiempo (LOTSY, 1913; CRISTOL, 1921).

Así se describe que el *Schistosoma haematobium* presenta afinidad de parasitación por el plexo vesical. Este trematodo se aloja en los plexos venosos perivesicales y realiza la puesta de huevos subepitelial.

Las lesiones parasitarias de larga evolución son susceptibles de degenerar en cáncer tal como señaló FERGUSON en 1911 y en la actualidad otros muchos autores (CHEEVER, 1978; OMS, 1983; COOPMAN y cols., 1984; GENTILE, 1985). Las características de esta neoplasia son la de un carcinoma de células escamosas en el 75-95% de los casos (OMS, 1983).

Se han desarrollado en la últimas décadas estudios inmunológicos como método de diagnóstico a utilizar en áreas endémicas y como detector de marcadores para determinar la enfermedad en aquellos casos con síntomas durante un período prepatente tardío.

Pruebas serológicas mediante ELISA utilizando antígenos solubles de huevos de *Schistosoma mansoni* presentan alta sensibilidad y especificidad en la diagnosis de infección por *Schistosoma haematobium* en la práctica hospitalaria en áreas no endémicas (TOSSWILL y RIDLEY, 1986).

Estudios en animales de experimentación han constatado el desarrollo de una inmunidad adquirida a la infección, tras cada infección primaria o inmunización con larvas irradiadas o antígenos aislados.

Recientemente se ha demostrado la existencia de inmunidad adquirida en el hombre y en el caso de *Schistosoma mansoni* la inmunidad en niños puede ser prevenida por la presencia de

anticuerpos bloqueantes originados en respuesta a los antígenos liberados de huevos depositados durante infecciones tempranas.

Esto sugiere que una vacuna efectiva protegería la fase de susceptibilidad infantil a la infección, convirtiendo al joven en el equivalente a un adulto "*naturalmente*" infectado.

La existencia de una quimioterapia útil pero imperfecta, el costo de las drogas, la reinfección tras quimioterapia y la posible aparición de resistencia a las drogas, hace imprescindible una vacuna como medida alternativa de control.

Y a pesar de todos estos conocimientos, sin embargo, los aspectos morfológicos de las relaciones del parásito con la mucosa vesical, son poco conocidos. Consideramos que los detalles histopatológicos pueden aportar más luz sobre la biología del cáncer de vejiga.

OBJETIVOS

La génesis de los tumores de urotelio es aún hoy un capítulo desconcertante. Existe la polémica de si el carcinógeno induce su acción sobre el epitelio a través de la orina o bien incide por vía hemática a través del corion.

La posibilidad de estudiar 2 tipos de parasitaciones vesicales en las cuales la localización del parásito se realiza a diferente nivel:

Intraepitelial: como es el caso de parasitación en animal de laboratorio, vejiga de rata (*Trichosomoides crassicauda*), o

Subepitelial: parasitación humana por *Sch. Haematobium*,

nos ha proporcionado numerosos datos morfoestructurales de las lesiones uroteliales de la parasitación, que nos permiten intuir un mecanismo de acción diferente en cada caso. (Fig. 5).

El estímulo antigénico de parasitación a nivel intraepitelial es capaz de desencadenar áreas de hiperplasia y tumores vesicales superficiales (CHAPMAN, 1964).

Por contra la carcinogénesis inducida por el material de parasitación subepitelial originaría modificaciones más profundas a nivel de las células basales y corion con una mayor potencialidad en cuanto a la expresión del fenotipo tumoral (carcinoma escamoso infiltrante).

El estudio de nuestro propio material de parasitación en humanos y ratas, así como del aportado por la Universidad de Mansoura, siguiendo técnicas histológicas originales (BARASTEGUI y cols, 1988) que nos permiten la observación bajo microscopio óptico y microscopio electrónico de barrido, es expuesto con el fin de contribuir a los conocimientos actuales de carcinogénesis urotelial.

Por otra parte la descripción clínica de los pacientes examinados en nuestro medio, pretende llamar la atención de un tipo de enfermedad que es posible detectar hoy en día en nuestra práctica urológica y poner en guardia a las autoridades sanitarias ante una enfermedad que si bien es improbable que se instaure en Europa como foco endémico por ausencia del vector intermedio (*Bulinus truncatus*), no hay que olvidar la existencia de caracoles similares en el sur de Portugal y Cataluña y la capacidad del *Schistosoma* para parasitar una especie apropiada de caracol, lo que de suceder podría cambiar el mapa de la enfermedad.

PARASITOSIS VESICAL EN ANIMALES DE LABORATORIO

Clase: ADENOPHORASIDE; Orden: DORYLAIMORIDA; Superfamilia: TRICHINELLIDOS; Familia: TRICHURIDOS; Subfamilia: TRICHURIDOS/CAPILLARIDOS/TRICHOSOMOID.

PARASITO	DISTRIBUCION GEOGRAFICA	HUESPED	LOCALIZACION	METODO INFECCION	INCIDENCIA AMBIENTAL	LABORATORIO	EFECTOS PATOLOGICOS	REFERENCIA
Capillaria papillosa	Europa	rata rata negra	vejiga urinaria	ingestión de huevos	desconocida	ausente excepto en especímenes obtenidos de su medio natural	desconocidos	Levine, 1968
Capillaria polonica	Europa	rata	vejiga urinaria	desconocido	desconocida	ausente excepto en especímenes obtenidos de su medio ambiental	desconocidos	Levine, 1968
Capillaria plica	todo el mundo	rata, perro gato, zorro	vej.urinaria y riñones	ingestión de larvas en tierra	raro a común en el perro, probablemente raro en gato	desconocido	usualmente no	Chitwood y Enzie, 1953 Enigk, 1950 Medway y Skelley, 1961 Olson, 1967 Rankin, 1946 Renaux, 1964 Soulsby, 1965 Whitehead, 1964
Capillaria feliscati	America Europa China Egipto Australia	gato y otros félidos	vejiga urinaria	desconocido	común en Sudamerica y Australia	desconocido	desconocidos	Habermann y Williams, 1958 Levine, 1968 Renaux, 1964 Soulsby, 1965 Waddell, 1968, a,b
Trichosomoides crassicauda	todo el mundo	rata y rata negra	vejiga urinaria riñones y ureteres	ingestión de huevos embrionados	común	común	usualmente inaparente, eosinofilia, granulomas pulmonares, litiasis y tumores de vejiga	Bell, 1968 Bone y Harr, 1967 Chapmann, 1964 Innes et al., 1967 Paget y Lenton, 1965 Peardon et al., 1966 Sasa et al., 1962 Smith, 1946

Tomado de: "PARASITES OF LABORATORY ANIMALS". Robert J. Flynn, D.V.M., Division of Biological and Medical Research. Argonne National Laboratory. Argonne, Illinois. The IOWA State University Press/AMES, 1973.

TABLA I

ICONOGRAFIA

Fig.2. Momia de Ramsés V (Vigésima dinastía), donde se pudieron constatar lesiones cutáneas de viruela y huevos calcificados en el lecho pélvico, que corresponden según Smith a huevos calcificados de *Schistosoma haematobium*.

Abajo: Papiro de Ebers (1555 a.C.) realizado en escritura hierática, en uno de cuyos fragmentos se hace alusión a la sintomatología de la Esquistosomiasis referida a la gota de sangre.(Tomado de Thorwald, 1968).



二

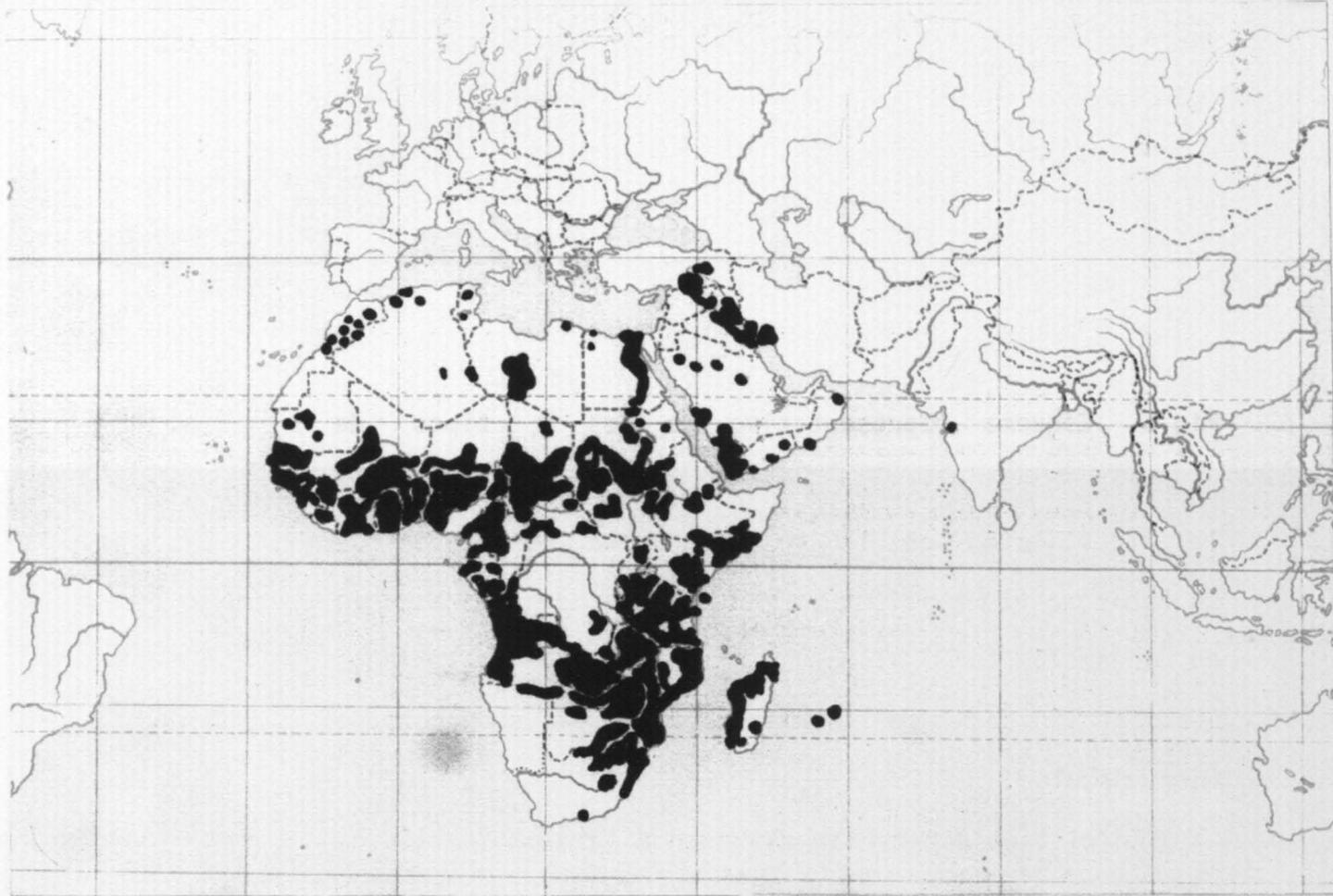
Handwritten text in a cursive script, likely a form of Chinese calligraphy, arranged in approximately 12 horizontal lines across the bottom half of the page.

Fig. 3. Georg Ebers (1837-1898), egiptólogo y novelista alemán. Compró en Luxor (1873) el papiro que lleva su nombre, una de las referencias más importantes de la medicina egipcia.

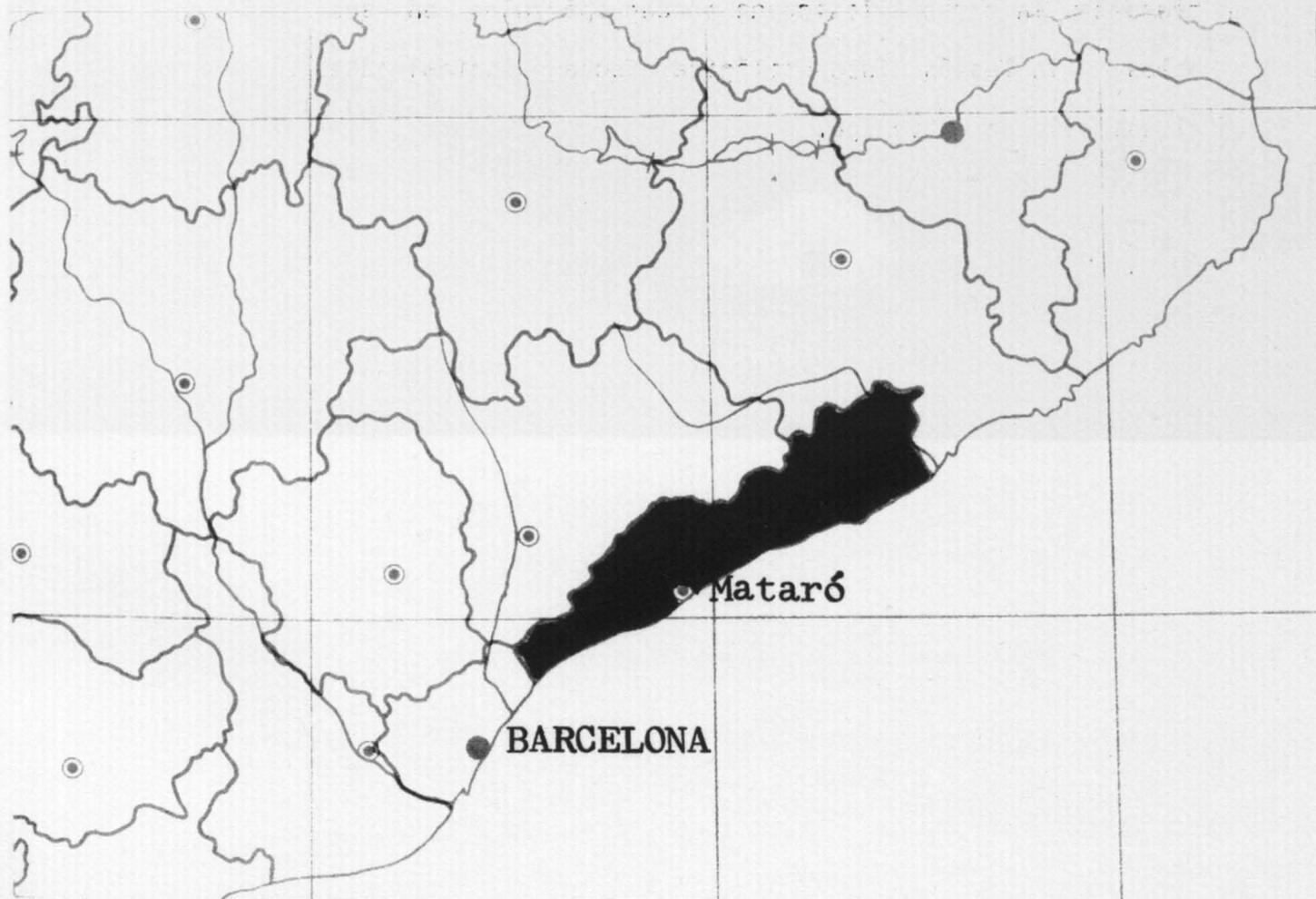


Fig.4. A/ Distribución geográfica de las principales zonas endémicas de parasitación por *Schistosoma haematobium*. (Tomado de OMS, 1985).

B/ Situación geográfica de la comarca del Maresme, con capital en Mataró, que representa un enclave epidemiológico de interés para nosotros debido a la inmigración de grupos de africanos procedentes de África Ecuatorial dedicados al trabajo agrícola.



A



B

Fig.5 Esquema representativo de los 2 tipos de parasitación estudiada. En el lado izquierdo se muestra la distribución en la vejiga humana de huevos de *Schistosoma haematobium*, caracterizado por la presencia de un espolón terminal en uno de sus polos. Las lesiones histopatológicas se localizan a nivel submucoso e intramuscular.

En el lado derecho se representa la parasitación en ratas por *Trichosomoides crassicauda*, cuyo huevo presenta la característica de poseer opérculos en sus polos, y la lesión histopatológica afecta principalmente al epitelio de la vejiga.



ESTADO ACTUAL

PARASITOLOGIA

TRICHOSOMOIDES CRASSICAUDA

Es un nemátodo perteneciente a la familia de los Trichuridos y único representante del género Trichosomoidinae (Fig.9).

Morfología, Biología y Ciclo Vital (Tomado de ROMAN, 1951).

Descrito por BELLINGHAN (1845) y RAILLET (1895), parasita la vejiga de la rata negra y Norway en todo el mundo.

El macho degenerado (en número de 1 a 5) parasita en el útero o vagina de la hembra, estando la vulva justo por detrás de esófago.

El macho mide 1.3-3.5 mm. de largo (1.8 para ROMAN, 1951) y 29-37 μm . de ancho. La hembra mide 10-19 mm. (16.4 para ROMAN, 1951) y 200-221 μm . de diámetro.

Una característica en su revestimiento cuticular es la presencia de bandas anulares transversales (O von LINSTON, 1874).

Los huevos son ovales, marronáceos, con fina cutícula y un opérculo en cada extremo, midiendo 55-79 μm . por 30-48 μm .

El *Trichosomoides Crassicauda* es transmitido por animales infestados (sin que exista en ningún caso huésped intermedio). Los huevos son embrionados y salen con la orina. Una vez ingeridos pasan al intestino delgado y las larvas migran en las ratas jóvenes hasta las 17 semanas, comenzando a establecerse durante el cuarto mes de vida. En las ratas adultas las larvas atraviesan el estómago y pueden ser encontradas en pulmón, peritoneo y cavidad pleural en unas pocas horas.

A través de la corriente sanguínea llegan a los riñones y posteriormente a la vejiga, donde la hembra madura en tres semanas, presentando su parasitación a nivel estrictamente epitelial.

Los huevos sobreviven al menos 52 días a temperatura de 23 grados centígrados, pero son destruidos instantáneamente a 55 grados centígrados (WAHL y CHAPMAN, 1967).

SMITH (1946) encuentra un 9% de ratas con cálculos, siendo un 84% de éstas parasitadas por *Trichosomoides Crassicauda*.

CHAPMAN (1964) hace referencia a su relación con la producción experimental de tumores de vejiga.

SCHISTOSOMA HAEMATOBIIUM

(BILHARZ, 1852)

Tremátodo sanguíneo de la vejiga; que produce la esquistosomiasis vesical o hematobia, bilharziasis vesical o urinaria, así como la hematuria esquistosómica (Fig.10).

Morfología, Biología y Ciclo Vital (Tomado de Beaver y cols., 1986).

Los gusanos adultos de *Schistosoma Haematobium* son dióicos, y viven principalmente en la vejiga y en los plexos venosos de la circulación pélvica (se encuentran menos a menudo en el sistema porta y más raramente en otras vénulas).

El macho es más pequeño y ancho, mide 10-15 mm. de longitud por 0.8-1 mm. de anchura, está cubierto por tubérculos intrategumentarios pequeños y tiene dos ventosas musculares, de las que la ventral es la mayor. El cuerpo del macho está doblado hacia la porción ventral hasta llegar a la extremidad caudal, formando un canal ginecóforo en el que se aloja la hembra durante la cópula y la oviposición. Posee glándulas bulbosas alrededor del esófago y hay un par de ciegos intestinales.

Por detrás de la ventosa ventral posee 4-5 testículos. El genital está inmediatamente detrás de la ventosa ventral (no hay órgano peneano ni próstata).

La hembra es mayor y más delgada y mide aproximadamente 20 por 0.25 mm. En los genitales femeninos los huevos desnudos abandonan el ovario y pasan por el oviducto hacia el ootipo donde son fertilizados y reciben el material vitelino y la cápsula pasando al útero donde pueden desarrollarse 20-100 huevos.

La oviposición suele tener lugar en las pequeñas vénulas del plexo vesical y pélvico, así como en las vénulas rectales (con menor frecuencia pulmón, sistema mesentérico portal) y puntos ectópicos como la próstata y tejidos subcutáneos de ingle y escroto (BARLOW y

MELENEY, 1949), el tejido cutáneo periumbilical (HULL y HAY, 1979), la conjuntiva (SPARROW, 1966) y la glándula lacrimal (JAKOVIEC y col., 1977). En la puesta los huevos están maduros y suele contener un miracidio móvil.

Debido a la acción penetrante de la espina y a sustancias líticas que rezuman a través de la cápsula porosa el huevo atraviesa la pared del vaso y se abre camino a través de la pared vesical hasta salir con la orina, sobre todo al final de la micción.

Tienen una cáscara transparente pardo amarillenta con una espícula terminal distintiva, careciendo de opérculo a diferencia de otros tremátodos.

Características de los diferentes huevos de Schistosoma.

<u>Especie</u>	<u>Longitud</u>	<u>Anchura</u>	<u>Caracteres</u>
S. Haematobium	115-170 μm	60 μm	Espina Terminal
S. Mansoni	115-175 μm	60 μm	Espina Lateral
S. Japonicum	70-110 μm	65 μm	Pequeña Espina curvada poco visible

Cuando se diluye la orina en diez partes o más de agua los huevos eclosionan enseguida y desprenden miracidios que nadan libremente.

Al entrar en contacto con una especie apropiada de caracol, penetran en ella y en el curso de 4 a 8 semanas pasan por los estadios de esporocistos de primera y segunda generación hasta convertirse en una generacion de cercarias de cola bifurcada, que salen del caracol en enjambres durante un período de varias semanas o meses (Fig.10).

CARACOLES HUESPEDES DEL S. HAEMATOBIIUM

Bulinus truncatus:	Marruecos, Argelia, Túnez, Libia, Egipto, Sudán, Turquía, Siria, Arabia Saudita, Yemen, Irak, Irán.
Bulinus rohlfsi:	Camerún, Ghana, Gambia, Mauritania.
Bulinus guernei:	Senegal.
Bulinus senegaliensis:	Senegal, Gambia.
B.(Phisopsis) globosus:	Gambia, Guinea-Bissau, Sierra Leona, Liberia, Camerún, Ghana, Nigeria, Sudán, Angola, Sudáfrica, Zimbabwe, Tanzania, Uganda y Kenia.
B.(Ph.) africanus:	Mozambique.
Ferrisia tenuis:	India.
Planorbarius metidjensis:	Portugal.

(Tomado de BEAVER y cols., 1986).

La cercaria tiene un cuerpo ovoide alargado (140-240 por 57-100 micras) y cola formada por un tronco y un par de furcos o apéndices caudales. Existen una ventosa anterior grande y una ventosa ventral más pequeña cubierta de diminutas espículas. En el cuerpo hay cinco pares de glándulas líticas o de penetración. Conductos procedentes de éstas glándulas desembocan en dos haces a través del borde anterodorsal de la ventosa oral.

Al salir del caracol la cercaria nada vigorosamente. Cuando las personas se bañan en aguas infestadas de cercarias, éstas entran en contacto con la piel y penetran en ella desprendiéndose de las colas. Su existencia libre dura como máximo tres días y por lo general es inferior a 24 horas, período durante el cual son incapaces de alimentarse.

La penetración en la piel se logra mediante introducción del extremo anterior, acompañada de la acción digestiva de secreciones de las glándulas de penetración. El acceso a la parte inferior de la superficie epidérmica se logra en menos de treinta minutos. En un plazo de uno o dos días penetra en las vénulas periféricas y pasan a los vasos pulmonares. El desarrollo de las larvas en preparación para la migración al hígado tarda varios días en producirse.

En los vasos portales intrahepáticos, las larvas empiezan a alimentarse y crecer, experimentan diferenciación sexual y al alcanzar la adolescencia al cabo de unos veinte días de la penetración en la piel, migran en sentido contrario a la sangre afluyente.

Atraviesan las venas mesentéricas inferiores y se alojan y maduran en ocasiones en venas rectales, aunque por lo común migran a través de las venas hemorroidales y pudendas hasta los

plexos vesical y pélvico, a los que llegan dentro de los tres meses posteriores a la exposición cutánea inicial.

Poco antes de su llegada los gusanos alcanzan la madurez sexual, se aparean y las hembras fértiles empiezan a poner huevos.

Así pues el período de incubación en el humano es de 10-12 semanas.

Además de hallarse en el ser humano, el huésped habitual, el babuino (*Papio doguera*) es un huésped de laboratorio adecuado (JORDAN y col., 1967), y se han producido con éxito infecciones experimentales en el mono (*Cercocebus aethiops*) y el chimpancé (*Pan satyrus*) (VOGEL, 1967).

EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCION POR SCHISTOSOMA HAEMATOBIIUM

El hombre es probablemente el único huésped que mantiene en forma significativa la infección por *Schist. haematobium*.

La transmisión del *Schist. haematobium* tiene lugar a través de todo el continente africano, incluidas las islas de Madagascar y Mauricio. En el sudoeste de Asia se encuentran Yemen del Sur, Yemen del Norte, Arabia Saudita, Israel, Líbano, Siria, Turquía, Irak e Irán. También existe un foco en el estado hindú de Maharashtra. Fuera de estas regiones todos los casos diagnosticados han sido importados (WRIGHT, 1973).

Esta distribución del *Schist. haematobium* ha sido bien revisada en la actualidad en un cuestionario de OMS (IARATOSKI y DAVIS, 1981).

En focos endémicos como Egipto prácticamente toda la población de algunas localidades está infectada.

Cuando coexisten *S. haematobium* y *S. mansoni*, el primero tiene una distribución más amplia y el segundo más focalizada.

Su endemidad ha cambiado por grandes proyectos de ingeniería civil como la presa de Assuan (MOBARAK, 1982) o lago Volta (SCOTT y cols., 1982) y la creación de pequeños pozos de agua al lado de las carreteras (WILKINS y cols., 1986).

Condiciones ambientales pueden hacer decrecer su prevalencia, como sucedió en la sequía del Sahel (PUGH y GILLES, 1978).

La enfermedad está extendiéndose, ya que los caracoles son llevados de focos endémicos hacia zonas con programas de irrigación, aunque también es posible que algunos caracoles adecuados que no se encontraban infestados previamente adquieran la infección como resultado del depósito de huevos en las corrientes, estanques o canales por los individuos infestados (SLEIGH y MOTT, 1986).

Corren riesgo de exposición los agricultores, las mujeres que lavan la ropa en las corrientes de agua, los niños que se bañan y todos aquellos que vadean las aguas (GILLES y cols., 1965).

La infección por *Schist. haematobium* tiene su mayor pico de intensidad y prevalencia de infección en torno a los 10-14 años de edad. Este pico tiene alguna variación siendo posiblemente más tardío en áreas de menor intensidad (CLARKE, 1966).

Asímismo nuevos esquemas de irrigación puede modificar el pico hacia los adultos (SELLIN y cols., 1986).

Una menor exposición a la infección, así como la posesión de un grado de inmunidad protectora contra la misma, condicionan una disminución en la intensidad y prevalencia de la infección esquistosómica en adultos (WILKINS y cols., 1987)

Estudios practicados en Gambia sobre variaciones en el conteo de huevos en orina , se realizaron en una zona donde la infección se mantenía y en otra donde ésta se interrumpía. La conclusión fué que la tasa de mortalidad del gusano (indicado por cambios en la puesta de huevos) era similar en todos los grupos de edad, con un promedio de vida de 3 - 4 años (WILKINS y cols., 1984a-b). Estos resultados sugieren que la estabilidad de la puesta de huevos en niños, representa un equilibrio entre la adquisición y pérdida de infección. El declinar en el nivel de la puesta de huevos, en la edad media, representa el efecto de un descenso gradual en la tasa de adquisición.

La comparación de adultos y niños con un nivel similar de exposición a la infección mostraba que la intensidad de reinfección era mucho más alta en sujetos jóvenes.

Por tanto, la disminución en la intensidad y prevalencia de la infección en relación a la edad, como característica del *Schist. haemnatobium*, es atribuible al desarrollo de la inmunidad protectora así como a cambios en el agua. Las bases inmunológicas son inciertas, pero hay evidencia epidemiológica que sugiere la responsabilidad de los eosinófilos.

Sujetos con eosinofilia han sido relativamente resistentes a la reinfección postratamiento (HAGAN y cols., 1985).

PATOGENESIS

Al entrar las cercarias de *Schistosoma haematobium* en contacto con la piel humana, penetran en los vasos sanguíneos de la piel. Aunque su penetración y migración generan respuestas celulares y reacciones inmunológicas, no suelen ser lo suficientemente intensas como para provocar síntomas clínicos. Prácticamente no hay daño local al ser mínima la reacción celular. El transporte se realiza desde la piel hasta los vasos pulmonares a través del corazón derecho. Hacia el quinto día de su penetración en la piel los gusanos jóvenes empiezan a llegar a la vena porta y al hígado, y al cabo de unas tres semanas los gusanos en maduración comienzan a migrar a través de las venas mesentérica inferior, hemorroidales y pudendas con dirección al plexo vesical. A las 10-12 semanas de infección las hembras empiezan a poner en las vénulas huevos con espículas terminales.

La liberación de huevos en las vénulas origina la aparición de un tipo de lesión que consiste en el paso de los huevos a través de los tejidos perivasculares a la luz del órgano, acompañado de sangre, exudados y células hísticas necróticas. Esta lesión se produce sobre todo en la pared de la vejiga urinaria, de modo secundario en la porción distal del uréter y en órganos genitourinarios adyacentes o en el recto, cuando existe plétora y más tarde en pulmones y tejidos más distantes.

Los huevos del parásito que se han infiltrado en los tejidos se retienen en ellos en cantidades crecientes y se convierten en centros de formación de pseudoabcesos. Los abcesos próximos a la luz de la vejiga pueden romperse y liberar los huevos que contienen, pero otros, en número creciente, se fibrosan y forman pseudotubérculos

miliares. El resultado es la fibrosis del órgano con depósitos minerales en la submucosa y sobre su superficie.

Todo ésto posibilita infecciones bacterianas y la afectación del trígono y segmentos ureterales inferiores con la aparición de uropatía obstructiva e hidronefrosis.

Los efectos nocivos del *Schist. haematobium* consisten en:

a/ Reacción local y generalizada a los metabolitos de los gusanos tanto en desarrollo como adultos.

b/ Traumatismo con hemorragia cuando los huevos salen de las vénulas.

c/ Formación de pseudoabcesos y pseudotubérculos alrededor de los huevos localizados en los tejidos perivasculares.

Clinicamente la infección transcurre en tres períodos: Una fase aguda de incubación o invasión, seguida de una fase intermedia de producción e infiltración de huevos y una fase crónica de reparación hística y aparición de secuelas.

PERIODO DE INCUBACION

Es el tiempo comprendido desde el contacto de la piel con las cercarias hasta que son depositados los primeros huevos por las hembras. Este período dura de 10 a 12 semanas (VON LICHTENBERG, 1987).

Las manifestaciones precoces (cutáneas) aparecen ya pocos minutos después del baño infestante y están en relación con el paso de las cercarias a través de la piel (MANSON-BAHR y APTED, 1982), en la cual se produce una irritación variable, según la magnitud de la infección y la sensibilidad de los individuos. Consiste en un eritema pruriginoso o urticaria, con pequeñas hemorragias en el punto de invasión de los vasos, que desaparece en las horas subsiguientes sin que exista inflamación local.

Durante la etapa helmíntica correspondiente a la migración los esquistosómulas y su maduración hasta gusanos adultos, que dura aproximadamente tres meses, la clínica suele ser inaparente, apareciendo hacia el final del período síntomas de tipo tóxico gradual o violentamente, consistentes en anorexia, cefalea, malestar general, dolor generalizado en dorso y extremidades y fiebre vespertina, con sudoración nocturna y escalofríos. Puede haber erupción cutánea urticariforme o alérgica.

Hay leucocitosis con notable eosinofilia. Puede haber hepatomegalia , esplenomegalia y en ocasiones dolor precordial, tos espasmódica y disnea asmatiforme con dificultad respiratoria.

PRODUCCION E INFILTRACION DE HUEVOS

La respuesta tisular básica al huevo del esquistosoma consiste en la formación de granulomas (*pseudotubérculos*) a su alrededor; es decir una acumulación de macrófagos, células linfoides y eosinófilos desencadenada por antígenos liberados del huevo y regulada por la inmunidad celular del huésped o por una interacción entre factores celulares y humorales (WARREN, 1973a-b).

Macroscópicamente la vejiga esquistosómica muestra al principio sectores mucosos polipoides sesiles recubiertos por una mucosa hiperémica, parcialmente erosionada, claramente delimitada y compuesta por tejido de granulación edematoso. Por debajo del sector polipoide se observan granulomas diseminados y nidos de parásitos adultos apareados. También se aprecia una diseminación de huevos y lesiones más pequeñas en las porciones planas de la mucosa vesical (Mc.CULLY y cols, 1979).

Histológicamente en las lesiones centrales puede advertirse la presencia de huevos que penetran la mucosa y submucosa. Los granulomas diseminados son de gran tamaño y similares a abscesos con gran cantidad de eosinófilos; el tejido de granulación situado entre estos granulomas presenta una abundante cantidad de plasmocitos, linfocitos y eosinófilos, y es francamente edematoso. Estas zonas polipoides se detectan sobre todo en niños alrededor de la pubertad. En la urografía aparecen como refracciones salientes y redondeadas situadas preferentemente en la línea media o simétricas en la pared posterior. Más raramente se detectan lesiones similares en el estado patológico más avanzado observable en los adultos. Los sectores polipoides vesicales pueden sufrir en algunos casos reversión espontánea y se ha comprobado una rápida involución de estas lesiones después de la terapéutica antiesquistosómica (LUCAS y cols., 1966).

La exploración cistoscòpica revelaría en este período de modo característico hiperplasia e inflamación de la mucosa del suelo vesical y formaciones polipoideas sesiles iniciales con calcificaciones en su superficie.

Los tejidos perivasculares han sufrido la infiltración de huevos rodeados por leucocitos, eosinófilos, y células gigantes, siendo posible que el trígono vesical haya sufrido engrosamiento y proliferación superficial de partículas arenosas (*huevos*). La mayoría de éstos se disponen por debajo de la submucosa y en la capa muscular. Cuando llegan a la luz vesical son viables en su mayoría , mientras otros sufren calcificación.

FASE DE REPARACION HISTICA

Durante el estadio crónico activo de la infección, generalmente en la segunda o tercera década de la vida, las vejigas esquistosómicas muestran "*parches arenosos*", es decir lesiones mucosas relativamente planas, granulares, de coloración parduzca y de profundidad variable, a menudo menos claramente definidas que las lesiones exudativas iniciales descritas anteriormente. La distribución de los "*parches arenosos*" en la vejiga varía desde un sitio único hasta el compromiso vesical casi total. La hiperemia y la erosión son menos notables y más focales en estas lesiones que en los estadios más tempranos, pero se pueden formar úlceras lineales y profundas en parches que están espesamente incrustados y rígidos.

Una variante del "*parche arenoso*" es el "*parche fibroso*", en el cual se acumula tejido cicatricial que enmascara los elementos arenosos y los sustituye por un tejido de tipo queloide.

Microscópicamente, mientras continúa la deposición de huevos se pueden ver grupos de huevos intactos y viables mezclados con depósitos de otros calcificados, que se eliminan con la orina en cantidad relativamente importante. Las respuestas a los huevos viables son variables; en los sitios de mayor actividad continúan presentes numerosos plasmocitos y eosinófilos. Sin embargo la mayor parte de sectores arenosos se compone por masas de huevos calcificados, agrupados densamente en el interior de una matriz fibrosa infiltrada por escasos linfocitos. Estos depósitos ocupan principalmente la submucosa; una cantidad menor de huevos se encuentra diseminada a través de las capas muscular y externa de la vejiga. A medida que la actividad de la infección disminuye, la reacción inflamatoria tiende a remitir; los eosinófilos y los plasmocitos desaparecen y los infiltrados de células linfoides son menos prominentes. En el momento en que la reacción inflamatoria desaparece ya no es posible hallar pares de parásitos y todos los huevos se han calcificado o no son viables.

Todas las fases de la infección se acompañan de alteraciones uroteliales. La hiperplasia mucosa adopta la forma de nidos de von Brunn, con engrosamiento de la capa superficial; la metaplasia escamosa es muy común aunque sin queratinización importante. La displasia epitelial es variable, pero puede ser considerablemente intensa con células sincitiales atípicas que muestran núcleos lobulados densamente hipercromáticos, los cuales también se demuestran en los extendidos citológicos. No es infrecuente la formación de quistes (*cistitis quística*). También pueden darse metaplasias glandulares con aparición de células epiteliales productoras de mucus.

La relación entre estas lesiones con la infección esquistosómica y/o la cistitis bacteriana asociada es, en muchas ocasiones difícil de establecer, pero las vejigas que muestran una

intensa formación de folículos linfáticos (*cistitis linfocelular*) generalmente se asocian más con una sobreinfección por *Salmonella* que con la infección esquistosómica sola.

La interacción entre el parásito y las bacterias también puede ser un factor de importancia en la agravación de la uropatía obstructiva y en la potenciación de las lesiones renales.

Aunque la uropatía obstructiva esquistosómica tiende a ser bilateral, a menudo es asimétrica y variable en la distribución de los segmentos ureterales afectados.

En el uréter se han detectado varios tipos de lesiones que se relacionan con la fase y la intensidad de la infección.

La relación entre la esquistosomiasis urinaria y el cáncer vesical ha sido un tema de interminables debates a lo largo de varias décadas. Es importante la frecuencia de *hiperplasia-metaplasia-displasia* del epitelio urinario en presencia y ausencia de neoplasia verdadera. La mayoría de los autores concuerdan en que la infección esquistosómica podría actuar como un *factor co-carcinogénico* (CHEEVER, 1978).

Se han descrito casos de tumores de células de transición, similares a los carcinomas vesicales humanos Grado I, en el mono capuchino (*Cebus apella*) infectado experimentalmente con *Schist. haematobium* y en algunas otras especies de primates. En estos experimentos la displasia urotelial parecería estar relacionada con una carga vesical de huevos relativamente elevada. Ninguno de estos supuestos tumores ha mostrado un grado de invasión o de metastatización comparable con los de los cánceres vesicales humanos.

Epidemiológica, clínica y patológicamente es evidente que la infección por *S. haematobium* es la mayor causa de carcinoma de células escamosas de vejiga en numerosos países. (COOPMAN y cols., 1984; GODWIN y HANASH 1984; WHO, 1985; DELMAS y cols., 1986) (Tabla II, III y IV).

La relación entre infección por *S. haematobium* y carcinoma de vejiga ha sido bien postulada y probablemente se deba a varios factores. Los mecanismos inherentes sin embargo no ha sido bien establecidos (GENTILE, 1985; ABDEL-TAWAB y cols., 1986).

En autopsias la mayoría de los tumores están rodeados por un collar de fuerte deposición de huevos y se ha sugerido que estas concentraciones de huevos pueden actuar como promotores de la carcinogénesis urotelial (CHRISTIE y cols., 1986 a-b-c).

En general hay una coincidencia geográfica entre la incidencia del cáncer de vejiga y la schistosomiasis endémica en aquellas áreas en que la intensidad y prevalencia de la infección son altas (BRAND, 1979).

Sin embargo en áreas como Zimbabwe, Sudáfrica y Uganda no existe una clara asociación entre el elevado riesgo de cáncer vesical y la infección endémica (DODGE, 1962).

Todos los intentos de aislar un carcinógeno químico de las larvas o sus huevos no han permitido establecer de forma inequívoca que la infección por *S.H.* fuera la causa directa del cáncer vesical en animales de experimentación. Más aún, el depósito de huevos en la submucosa intestinal en infecciones por *S.H.*, no se corresponde con

un incremento en la incidencia de cáncer de intestino asociado con la esquistosomiasis (sólo un aumento del cáncer vesical).

"El papel exacto de la esquistosomiasis en el cáncer vesical es enigmático" (HICKS, 1983).

Es posible que carcinógenos todavía no identificados, presentes en el ambiente ayuden a acelerar el desarrollo del cáncer sobre aquellos pacientes que presentan infección por *S. Haematobium*.

LA HIPOTESIS DE LA NITROSAMINA.

En Europa y América la mayoría de los cánceres de vejiga son de etiología desconocida (SKRABANEK y WALSH 1981).

En algunas de las personas que desarrollan cáncer vesical se conoce su exposición a carcinógenos industriales y hay evidencia epidemiológica que el cigarrillo es un agente causal. También son sospechosos algunos quimioterápicos y drogas inmunosupresoras, así como el uso excesivo de edulcorantes y café.

Algunas sustancias con cariz carcinogénico han sido identificadas en la orina de animales de experimentación, como :

* *N-metilnitrosourea.*

* *N-butil-N(4-hidroxibutil)nitrosamina*

* *N-metildodecilnitrosamina.*

(HICKS y WAKEFIELD 1972; DRUCKREY y cols., 1964, LIJINSKY y TAYLOR 1975).

Algunas nitrosaminas son de formación endógena por nitrosación de la ingesta o metabolitos derivados de aminas terciarias.

HILL y HAWKSWORTH (1972) muestran que muchas bacterias pueden reducir derivados nitrados de la dieta en la orina a nitritos y que N-nitrosaminas pueden ser producidas por nitrosación de amino-precusores.

Compuestos N-nitrosos han sido reconocidos como carcinogénicos en vertebrados y cada uno tiene una especificidad de órgano en diferentes especies.

Parece posible que si la infección vesical con bacterias que posean enzimas reductores de los nitratos se asocia con la bilharziasis, las nitrosaminas endógenamente producidas en la vejiga podrían actuar como promotores e iniciar el proceso de carcinogénesis del urotelio (HICKS y cols. 1977).

Se ha medido el contenido N-nitroso en pacientes sin infección por S.H. siendo de 13 a 32 ng/l, que aumentaba de 21 a 36 ng/l cuando había infección, y llegaba hasta 42-190 ng/l cuando había más de 100.000 organismos reductores de nitrato.

Estas observaciones confirman la contribución positiva del metabolismo bacteriano en cuanto al contenido urinario de N-nitrosaminas se refiere.

Para reproducir el ciclo del S.H. en el humano, se ha utilizado como animal de experimentación el baboón (*Papío sp.*).

Se administró a dichos animales una dosis de 50 grs. de BBN (N-butil-N(4-hidroxibutil)nitrosamina) sacrificándose los animales a los 2 años y medio sin que se detectaran cambios neoplásicos en su urotelio.

Animales infestados con S.H. pero no tratados con carcinógenos mostraban focos inflamatorios, formaciones polipoídes y alguna hiperplasia con cistitis quística.

Sin embargo 10 baboons infestados con S.H. y que recibieron una dosis de 5 grs. de BBN presentaban el tracto urinario lleno de anormalidades: 3 desarrollaron adenocarcinomas de vejiga, uno un carcinoma papilar invasivo y otros 3 un carcinoma transicional en los uréteres (HICKS y cols., 1980).

Todo esto sugiere que tanto la infección por S.H. como la BBN actúan como co-carcinógenos en el desarrollo del cáncer urotelial.

CLINICA

CLINICA UROLOGICA

La clínica de la infestación por *Schistosoma haematobium* ha sido descrita con detalle por GILLES (1982).

Los síntomas y signos correspondientes a la fase activa (de producción e infiltración de huevos) son la polaquiuria y el ardor miccional como síntomas más tempranos, seguidos por hematuria y dolor suprapúbico.

La aparición de huevos en orina suele ir acompañada de una ligera hematuria terminal asintomática. Este estado semilátente puede persistir durante meses o años sin síntomas subjetivos, pero con el tiempo va apareciendo una sensación urente cada vez más intensa en el momento de la micción y entre cada una de ellas.

La hematuria se debe al paso de los huevos a través de la mucosa hiperémica y viene favorecida por las contracciones vesicales. Suele ser terminal e indolora, incluso puede llegar a ser total, con molestias hipogástricas y sólo ocasionalmente genera anemia.

En áreas altamente endémicas casi todas las personas jóvenes muestran en algún momento hematuria y disuria leves; de ahí que en algunas comunidades la hematuria en los varones jóvenes es considerada como un signo normal de pubertad.

También pueden ocurrir infecciones asintomáticas en áreas endémicas (SHEEHAN y cols., 1984).

La polaquiuria en fase aguda, más marcada por la noche, suele estar en relación con la congestión y excitabilidad de la mucosa vesical.

La estranguria varía en intensidad y duración, y está en relación con fenómenos congestivos y edematosos. Más tarde, secundaria a fibrosis, se hará más severa. Hay también molestias de distinta magnitud en hipogastrio, áreas perineales y lumbares.

Durante ésta fase activa de la infección, la formación de parches polipoides, si ocurren cerca del orificio cervical, pueden provocar obstrucción o retención urinaria. No es raro observar hidronefrosis por compromiso del meato ureteral; sin embargo, aparte de la aparición de un dolor lumbar tipo cólico, a menudo no existen otros signos que indiquen el desarrollo de una uropatía obstructiva temprana en éstos pacientes (LEHMAN y cols., 1973).

Después de un periodo variable, estimado en años, la fase activa de la enfermedad entra en un periodo más latente, en el cual continúan los depósitos y excrecciones de huevos, pero con síntomas menos evidentes. En ésta fase puede desarrollarse una uropatía obstructiva secundaria a fibrosis, y la vejiga y el uréter experimentan lesiones probablemente irreversibles.

Debido a la naturaleza insidiosa de la sintomatología, la hidronefrosis puede alcanzar enormes proporciones sin que aparezcan síntomas significativos. No es raro detectar anulaciones funcionales renales, en áreas endémicas de esquistosomiasis

urinaria, en pacientes que al parecer gozaban de buen estado de salud.

Ulceraciones vesicales a nivel del trígono pueden dar lugar a dolor intenso, irradiado a fosa navicular peneana o a región perineal.

Al entrar en la fase inactiva de la enfermedad (en la cual no hay huevos viables en orina ni en tejidos), la calcificación y fibrosis pueden determinar retracción vesical e incluso incontinencia urinaria.

Asímismo, una complicación frecuente en ésta fase es la aparición de litiasis en vejiga, uréter o riñón.

Las infecciones bacterianas sobreañadidas del tracto urinario son provocadas por *E. coli*, *Klebsiella* y *Pseudomonas*. Secundarias a manipulaciones instrumentales, no son raras en pacientes hospitalizados.

Otro tipo de infección es la causada por *Salmonella typhi* y *S. paratyphi*. La presencia de éstas salmonelas en el tracto urinario de los pacientes afectos de esquistosomiasis urinaria se asocia muchas veces a bacteriemias intermitentes. YOUNG y cols. (1973) piensan que éstas salmonelas podrían residir en la superficie o interior de los parásitos. Los pacientes pueden sufrir un cuadro de profunda debilidad, con fiebre intermitente y anemia refractaria. Estas complicaciones suelen desaparecer tras la terapéutica antiesquistosómica, sólo o combinada con antibióticos.

La insuficiencia renal grave puede aparecer como consecuencia de uropatía obstructiva severa.

PATOLOGIA GENITAL Y SISTEMICA

La migración ectópica de larvas de S.H. y oviposición puede ocurrir en cualquier parte del organismo, ocasionando lesiones variopintas (AL-ADNANY y SALEH, 1982).

En el varón es posible infiltración de huevos en vesículas seminales y próstata (S. GIL-VERNET, 1955; ALVES, 1958; ELEM y PATIL, 1987), pudiendo aparecer huevos en el líquido seminal aun antes que en orina. Su asociación con infertilidad y esterilidad no ha sido bien demostrada.

Ocasionalmente se hallan huevos en el cordón espermático, epidídimo y testículo (MITRY y cols, 1986; MIKHAIL y cols, 1988, donde forman áreas induradas, nodulares, sin otras manifestaciones de importancia. Puede afectar también a escroto y piel peneana, apareciendo elefantiasis (EDINGTON y cols., 1970; EL-MOFTY y NADA, 1975).

También el depósito de huevos puede tener lugar en cualquier sitio del tracto genital femenino, como cervix, vagina y vulva, aunque la afectación uterina es rara, y la salpingitis, poco frecuente (WRIGHT y cols, 1982; BEECHAM y HALLAK, 1986).

Huevos de esquistosoma y granulomas fueron hallados cerca de folículos ováricos normales, no obstante cuando se produce esterilidad es necesario descartar previamente otras causas.

Al término del embarazo se han observado huevos de esquistosoma en la placenta y en el líquido amniótico (SUTHERLAND y cols., 1965).

Además de afectar los órganos urogenitales, los huevos pueden acceder a las venas mesentéricas inferiores y producir apendicitis esquistosómica, o a colon, ciego o recto, pudiendo aparecer, por tanto, huevos en heces.

Los vasos portales arrastran huevos al hígado, con la formación de abscesos y pseudotubérculos en tejidos periportales. Siguiendo la vena hipogástrica, iliaca común y cava inferior, los huevos pueden ser llevados a los pulmones a través del corazón derecho.

Según la intensidad de la infección por esquistosoma haematobium, invariablemente se encontrará mayor o menor cantidad de huevos y granulomas en pulmón e hígado. Así TOUZE y BERTRAND (1986) muestran diferentes estadios de infección por S. H. en pulmón.

En fin, se han hallado huevos de S.H. en autopsias en la mayor parte de los órganos y tejidos humanos no mencionados anteriormente (ALVES, 1958; GELFAND, 1950).

El riñón y páncreas albergan huevos de S.H. sin manifestaciones clínicas.

Lesiones cutáneas son bien conocidas (OBASI, 1986).

SCRINGEOUR y GAJDUSEK (1985) revisan los casos confirmados que implican al sistema nervioso central. Larvas adultas han sido observadas en vasos cerebrales. Deposición asintomática de huevos puede ocurrir en la espina dorsal, causando síndromes neurológicos.

BASSIOUNI y KAMEL (1984) documentan artropatías secundarias a infestación por *Scistosoma haematobium*.

Existe la posibilidad, y así ha sido reportada, de la existencia de esquistosomiasis en trasplante renal. Weeden y cols.(1982) muestran la existencia de 6 casos al utilizar donantes renales en los que no se sospechaba esta patología.

DIAGNOSTICO

EXAMEN PARASITOLÓGICO DE ORINA

Aunque la sintomatología clínica expuesta y los antecedentes de exposición en área endémica ya nos hacen sospechar la enfermedad, el diagnóstico definitivo depende de la demostración de huevos de *Schist. haematobium* en orina. En la Fig. 8 se muestra un esquema de los métodos diagnósticos.

Los huevos pueden ser ya encontrados a partir de la décima o duodécima semanas de la infestación, prolongándose su excreta durante largos períodos.

La cubierta del huevo del *Schist. haematobium* no es ácido resistente, al contrario de la del *Schist. mansoni*. Se diferencia también del *Schist. intercalatum* en que éste es ácido resistente tras fijación en solución de Bouin.

La viabilidad de estos huevos es importante a la hora de decidir el tratamiento y para ver si éste ha sido efectivo.

El criterio de cura parasitológica depende de la demostración de huevos no viables mediante tinciones vitales (FELDMEIERS y cols., 1979) o utilizando un miracidioscopio (microscopio de campo oscuro).

Debe recordarse que la excreta de huevos es mayor a mediodía, momento en que debe tomarse la muestra, y que hay considerables variaciones diarias que reflejan los cambios del flujo

urinario, con predominio al expresarse la pared vesical en el acto miccional.

El contaje de huevos en el centrifugado no siempre está en relación con la intensidad de la infección, ya que es posible que gran número de éstos se encuentren atrapados en la profundidad de los tejidos con gran componente fibrótico (CHEEVER y DUVALL, 1981).

En los últimos años se ha relacionado la hematuria y proteinuria con la excreción de huevos, lo que facilitaría seguimientos por personal paramédico en programas de tratamiento en masa. Sin embargo, estudios en varios países, han demostrado variaciones geográficas de esta relación entre el contaje y la hematuria y proteinuria (TANNER y cols., 1983; MOTT y cols., 1985), siendo posible encontrar huevos de *Schist. haematobium* en biopsias rectales sin poder ser detectados en muestras de orina (HARRIES y cols., 1986).

EXAMEN RADIOLOGICO

En la infestación por *Schist. haematobium* la calcificación de la vejiga aparece relativamente tarde. Algunos huevos pueden morir en la submucosa produciéndose necrosis y calcificación, originando una tenue línea de calcificación alrededor de la pared vesical. Mayor condensación cálcica puede producirse en áreas de granulación y fibrosis cicatricial, pudiendo extenderse a uréter terminal, vesículas seminales o uretra posterior.

La reabsorción de huevos "*in situ*" postratamiento puede ser responsable de la desaparición de la calcificación (CHEEVER y cols., 1975).

Pueden aparecer litiasis urinarias secundarias a fenómenos obstructivos.

La urografía intravenosa mostrará defectos de replección vesicales en la fase inflamatoria. Uréteres dilatados y estenosis yuxtavesical, así como hidronefrosis (trás la fibrosis cicatricial). Estas estenosis ureterales pueden excepcionalmente necesitar tratamiento quirúrgico, si bien pueden mejorar con tratamiento médico.

Una característica de la calcificación vesical (*vejiga en porcelana*) es que la vejiga es distensible puesto que la calcificación sólo corresponde a los huevos de la submucosa, conservando el detrusor su capacidad contractil.

En los últimos años las técnicas urológicas han dado nueva luz a los mecanismos y significado de la ureterohidronefrosis en la esquistosomiasis urinaria. Mediante la fluoroscopia se demuestra que la peristalsis está frecuentemente reducida o ausente y algunas veces actúa en antiperistalsis en uréteres afectados (ABDEL-HALIM y cols., 1985). También se estudia la ureterohidronefrosis usando el renograma diurético con lavado (O'REILLY y cols., 1978) y estudios de Presión/Flujo de Perfusión (WHITTAKER, 1973), demostrando que la mayoría de los uréteres estudiados no están realmente obstruidos, como posteriormente confirman en Kuwait, PAWAR y ABDEL-DAYEM (1984).

NAUDE (1984) afirma que la cuarta parte de los sujetos con infección activa y evidencia radiológica de compromiso ureteral presentaban una obstrucción ureteral, pero de ellos, sólo cuando la infección era reciente, en un 5% había realmente obstrucción.

Los estudios necrópsicos de enfermos afectados de esquistosomiasis haematobium muestran que la prevalencia y extensión de la patología, referida a la carga de huevos en el tejido laxo era más alta en aquellos que tenían hidronefrosis (EDINGTON y cols., 1970; SMITH y cols., 1974).

Durante la infección activa de Schist. haematobium los huevos se acumulan gradualmente en los tejidos y se calcifican, en contraste con Schist. mansoni, en donde hay un equilibrio entre las tasas de adquisición y pérdida (CHEEVER y cols., 1977).

En los grupos de edad joven con infección activa existe una asociación entre la intensidad de la puesta de huevos y la presencia de anomalías radiológicas (FORSYTH y McDONALD, 1965; OYEDIRAN y cols., 1975) así como anomalías en la cistoscopia (ABDEL-SALAM y EHSAM, 1978) y en el examen ecográfico (DEGREMONT y cols., 1985; DOEHRING y cols., 1985).

Demuestran asimismo la utilidad de la ultrasonografía BULLI y cols., (1986), DITTRICH y DOEHRING (1986) y de la tomografía computarizada (JORULF y LINDSTEDT, 1985).

La radiología y cistoscopia son importantes en el diagnóstico morfológico cuando se sospecha tumor vesical o presentan hematuria después del tratamiento de la infección .

CISTOSCOPIA

Las lesiones endoscópicas características son:

a/ Específicas

- Lesiones primarias: granuloma o tubérculo bilharziano
- Lesiones secundarias: nódulo bilharziano
- Lesiones terciarias:
 - parches arenosos (sandy-patches)
 - les. proliferativas: -bilharzioma
 - papiloma bilh.

b/ Inespecíficas

- Inflamatorias
- Sufusiones hemorrágicas
- Ulceraciones
- Cistitis bullosa
- Cistitis quística (degeneración quística de la mucosa)
- Cistitis glandular
- Atrofia mucosa
- Sobreinfección bacteriana

c/ Cáncer.

MATERIAL DE BIOPSIA

Los huevos pueden ser encontrados fácilmente en fragmentos de biopsia vesical obtenidos por cistoscopia de las áreas hemorrágicas vesicales o de las manchas arenosas (*sandy-patches*).

No es imprescindible como método de control en grandes poblaciones pero sirve cuando no se detectan huevos en orina y se sospecha su presencia por clínica y radiología.

En estadios avanzados pueden aparecer carcinomas espinocelulares.

Por otra parte dichas biopsias permiten un diagnóstico histopatológico que muestra la reacción del organismo frente a la oviposición.

LESIONES ANATOMOPATOLOGICAS

Las lesiones básicas son:

- Granuloma circunscrito alrededor del huevo.
- Infiltrado celular difuso alrededor del huevo.

Predominan los eosinófilos y neutrófilos, aunque también hay células plasmáticas, linfocitos, macrófagos y células gigantes.

Los granulomas circunovales, también llamados pseudotubérculos son primariamente una reacción de hipersensibilidad tardía, aunque los mecanismos inmunológicos de las reacciones difusas no son conocidos.

Los granulomas varían en estructura y su única característica patognomónica es el huevo contenido.

Algunos huevos están rodeados de material eosinofílico (*fenómeno Splendore-Hoeppli*). Muchos de ellos son destruidos en los tejidos y otros se rodean y quedan atrapados en el tejido fibroso de la submucosa, y la mayoría se calcifican y se rodean de tejido cicatricial hialinizado. Los granulomas circunovales curados o cicatrizados están presentes en estas áreas.

Los huevos inmaduros o muertos por lo general provocan poca o ninguna respuesta.

Los Schistosomas adultos, mientras viven en las venas, no producen respuesta en el huesped, probablemente porque el Schistosoma haematobium incorpora antígenos del huesped y son reconocidos como propios. Schistosómulas que no han incorporado antígenos del huesped pueden ser destruidos por mecanismo inmune. La reinfección es entonces prevenida, mientras que los gusanos adultos persisten.

Aunque los gusanos vivos no producen reacción, los gusanos muertos producen lesiones focales grandes.

Cuando las drogas esquistosomicidas matan a los gusanos adultos, éstos se convierten en émbolos verminosos y son acarreados al hígado ó pulmones, donde provocan una intensa reacción (pueden causar trombos venosos).

La mayoría de los pacientes con enfermedad crónica son asintomáticos y microscópicamente sólo tienen granulomas circunovales y pequeñas áreas de fibrosis.

BILHARZIOMAS

Son masas de tejido inflamatorio y fibroso que usualmente contienen muchos huevos. Son causados probablemente por reacción de numerosos huevos producidos por uno o varios gusanos en un sitio, aunque también la reactividad alterada del huesped puede ser otro factor.

La mayoría de los huevos se depositan en vejiga y en el tercio inferior de los uréteres (también en riñones, uretra, órganos genitales y vesículas seminales, así como pulmón, colon y apéndice).

Estas lesiones focales cuando son amplias empiezan como masas carnosas eritematosas, los parches polipoides, secundarios a un exudado difuso y reacción granulomatosa al huevo.

Los parches polipoides involucionan, se hacen fibrosos, y disminuyen de tamaño. Con el tiempo pueden adquirir la forma de manchas arenosas (*sandy patches*), que son acúmulos amarillo-marronáceos de huevos calcificados con o sin reacción fibrosa o inflamatoria asociada.

Al corte histológico estas lesiones aparecen como depósitos amarillos lineales, mas comunmente submucosos.

CISTITIS Y METAPLASIA

Estranguria y hematuria son causadas por la deposición de huevos que producen hiperplasia epitelial, cistitis glandular y cistitis quística y cambios similares en el uréter. Las células transicionales uroteliales pueden transformarse en células columnares secretoras de mucina o en células escamosas.

ULCERAS VESICALES

Aparte de las típicas áreas de ulceración de la cistitis esquistosómica, pueden aparecer úlceras mayores en pacientes con infección severa asociadas a metaplasias e hiperplasias mucosas.

CANCER VESICAL

La mayoría de los carcinomas asociados a esquistosomiasis son carcinomas escamosos, menos de un 30 % son de células transicionales y sólo un 10 % se asocian a adenocarcinomas.

Para explicar la relación entre *Schistosoma haematobium* y cáncer existen varias teorías:

Teoría iritativa: El huevo con su espina irrita los tejidos vecinos (FERGUSON, 1911).

Teoría de la irritación mecánica: Cambios profundos en la mucosa por el paso de los huevos (DIAMANTIS, 1935).

Teoría de irritación por infección alcalina (DOLBEY y MOORO, 1924): La fibrosis y las calcificaciones de los huevos forman una barrera que impide el paso de los otros huevos y sus toxinas miracidiales actúan originando una metaplasia y cambios basales del epitelio, que pueden conducir a degeneración en un periodo entre 10 y 20 años.

El estudio de las modificaciones epiteliales en la vecindad del tumor nos proporciona datos más precisos y objetivos:

1.- Metaplasia Malpighiana de la mucosa parece que se asocia más frecuentemente a carcinomas espinocelulares.

El SEBAI (1962) la encuentra en un 100 % de los carcinomas espinocelulares de malignidad reducida y en un 50 % de los de alto grado. Por el contrario se encuentra en un 22 % de los carcinomas transicionales de bajo grado y en un 8 % de los de alto grado.

ISHAK y cols., (1967) encuentra una diferencia del 90 % / 52 %. KHAFAGY y cols.,(1972) refiere 81,8 % / 16,7 %.

Además, el encontrar placas de leucoplasia hace pensar en la transformación epidermoide del epitelio transicional con bilarziasis.

2.-Cistitis pseudoglandular (*Cistitis glandularis*): Considerada por MAKAR (1962) como una lesión preneoplásica, es, a nuestro modo de ver una lesión benigna que traduce una irritación epitelial severa. KHAFAGY (1972) la encuentra en un 25 % de casos de vejigas parasitadas, mientras que EL SEBAI (1962) la detecta en el 33 % de los carcinomas espinocelulares.

En relación con los adenocarcinomas se encuentra en un 50 % de los casos.

3.- Cistitis quística: Se relaciona con adenocarcinomas y aparece en animales de experimentación con cancer inducido por anilinas.

MOSTOFI (1954) considera que las lesiones pseudoglandulares y quísticas son proliferaciones no neoplásicas.

El carcinoma de vejiga urinaria es el mayor problema oncológico en Egipto (EL-SEBAI y cols., 1973; EL-SEBAI, 1977). También presenta alta frecuencia en otras partes de Africa (EDINGTON, 1956; GILLMAN y PRATES, 1962) y medio Oriente (SHAMMA, 1955 y TALIB, 1970).

Se ha especulado con la relación entre el cancer vesical y la bilharziasis endémica (FERGUSON, 1911). Esta asociación determina una entidad clinicopatológica diferente de la existente en el mundo occidental (DEAN y cols., 1954; MOSTOFI, 1956). (Tabla II, III y IV).

En primer lugar el tumor se encuentra frecuentemente en un grupo de personas relativamente jóvenes (EL-BOLKAINY y cols., 1972). Es comunmente un carcinoma de células escamosas bien diferenciado (ISHAK, 1967), con baja tendencia a metastatizar (EL-SEBAI, 1961; GHONEIM y SHOUKRY, 1972), a pesar del estadio avanzado del tumor en la mayoría de los pacientes estudiados (GHONEIM y cols., 1974).

Las reacciones del tejido a los huevos del esquistosoma en la pared vesical, linfáticos pélvicos y nódulos regionales fueron propuestos como factores limitantes a la diseminación neoplásica (EL-SEBAI, 1961). El tumor es múltiple en el 22 % de los casos y está frecuentemente asociado con cambios atípicos epiteliales en el resto del urotelio (KHAFAGY y cols., 1972).

El tratamiento de elección es la cistectomía radical (EL-SEBAI, 1961; GHONEIM y SHOURKRY, 1972; GHONEIM y cols., 1976).

La posibilidad de estudiar una amplia serie de 1095 pacientes egipcios con carcinoma de vejiga tratados mediante cistectomía radical, establece las diferencias entre los diferentes tipos de carcinomas (EL-BOLKAINY y cols, 1981). Del total de los especímenes de cistectomía, 902 (82.4%) contenían huevos calcificados de schistosoma haematobium. El promedio de edad de

los pacientes con carcinoma y esquistosomiasis fué de 45 años, mientras que en los pacientes sin infección estaba alrededor de los 55 años.

El carcinoma de células escamosas, incluyendo su variante verrucosa, constituye el 75,9 % de esta serie. La alta frecuencia de este tipo de tumor en otras series recientes de Egipto varían entre el 66,7% (EL-BOLKAINY y cols., 1972) y el 76,7% (KHAFAGY y cols., 1972). Esto contrasta con la relativa infrecuencia de estos carcinomas en el mundo occidental, cuyas tasas son del 1,6% (PUGH, 1959) al 7% (MOSTOFI, 1975).

La frecuencia de carcinoma de células escamosas fué significativamente mas alta en los casos de huevos positivos (76,6%) que en los negativos (55,4%).

El tumor de bajo grado (GI-GII) es el tumor mas habitual en estos pacientes. El carcinoma escamoso verruciforme, variante rara del carcinoma escamoso, sólo ocurre en las vejigas esquistosómicas y se caracteriza por un bajo grado de malignidad, ausencia de nódulos linfáticos afectados y sin metástasis a distancia (EL-SEBAI y cols., 1974).

La frecuencia de metaplasia escamosa del urotelio es relativamente alta en las cistitis crónicas esquistosómicas, así como en el carcinoma. Esto debería llamar la atención de otros factores ambientales o nutricionales, como es el posible déficit de vitamina A en estos pacientes.

La alta incidencia de estadios avanzados del tumor (P3 y P4) en un 85,4% de los pacientes contrasta con un porcentaje de metástasis de sólo un 18,4% de los casos. Si comparamos estos datos

con el porcentaje de metástasis (19%) reportado por WHITMORE y cols.,(1977) en una serie que solo tenía un 61,8% de tumores avanzados y un 49,3% de tumores anaplásicos (GIII), vemos que el porcentaje de invasión linfática es sensiblemente inferior en los casos de bilharziasis.

La tasa de supervivencia a 5 años es superponible en ambos grupos de población: Egipto (27,3% al 39,8%) y EE UU (21% al 33,1%) (EL-SEBAI, 1977; GHONEIM y cols., 1976; WHITMORE y MARSHALL, 1962; WHITMORE y cols., 1977).

El posible papel jugado por los huevos de schistosoma haematobium en la carcinogénesis vesical es poco conocido. MAKAR (1955) sospecha la existencia de una toxina carcinogénica producida por el miracidio, pero esta hipótesis no es confirmada en recientes estudios (AL-HUSSAINI y McDONALD, 1967). La teoría de la irritación mecánica del urotelio, originalmente propuesta por FERGUSON en 1911, pretende explicar la transformación maligna. La infección bacteriana crónica, que con frecuencia complica la esquistosomiasis urinaria, es probablemente un factor etiológico importante. Estudios recientes han implicado las bacterias del tracto urinario en la producción de nitrosaminas, carcinógenos potentes por sus metabolitos en orina (EL-MERZABANI y cols., 1979). Por último, la injuria al urotelio por los huevos excretados y/o la infección bacteriana, provocan un descenso en la efectividad de la barrera mucosa, pudiendo a través de ella reabsorberse carcinógenos de la orina.

INMUNODIAGNOSIS

La relativa simplicidad y especificidad de las técnicas inmunológicas, comparadas con los estudios parasitológicos para el diagnóstico de la bilharziasis garantiza su explotación en estudios de prevalencia e incidencia en una población, en la evaluación de la carga de larvas, de cura quimioterapéutica, de medidas de control y en la clasificación y diagnóstico clínico de casos individuales. Sin embargo juzgando el valor de los métodos inmunológicos, se debe recordar que sólo el diagnóstico parasitológico es definitivo, mientras que el diagnóstico inmunológico está basado en evidencias indirectas.

La efectividad de varios test serológicos para el diagnóstico de la esquistosomiasis depende de la pureza y especificidad de los materiales antigénicos empleados. La mayoría de los antígenos son mezclas crudas que contienen componentes específicos y no específicos.

Antígenos solubles han sido empleados en fijaciones de complemento y test de hemaglutinación y también en medios de agar gel, como gel difusión, inmunoelectroforesis y electroforesis contracorriente.

Determinados antígenos preparados y obtenidos de diferentes estadios de la vida del parásito, como las secciones obtenidas mediante criostato de larvas adultas, o antígenos solubles encontrados en una muestra de agarosa han sido usados en el test de inmunofluorescencia. Asimismo han sido usados como antígeno los diferentes estadios del ciclo (huevo, miracidio y cercaria) para su

aplicación en diferentes test "*in vitro*". Recientemente se ha utilizado un nuevo ELISA para esquistosomiasis (KAGAN, 1976).

En general el diagnóstico de esquistosomiasis en el paciente clínicamente enfermo es sencillo. En la práctica ninguno de los test serológicos proporciona un diagnóstico de adecuada sensibilidad. La especificidad de un test serológico siempre es un problema debido a las reacciones cruzadas, de algunos de ellos, con otras infecciones por tremátodos. En Oriente el test de la precipitina circunoval parece ser el mejor. El diagnóstico de un paciente asintomático, ligeramente infectado representa un gran reto en cuanto a su sensibilidad y especificidad. Esto es especialmente cierto en niños y jóvenes adultos. En ellos los test "*in vitro*" con cercarias (reacción de la cáscara de la cercaria) y el COP parece ser muy útil.

La sensibilidad y especificidad de algunos test inmunológicos son mostrados en la tabla V (HANASH y cols., 1981).

TEST INTRADERMICO

Los pacientes con bilharziasis pueden mostrar sensibilidad específica cutánea en un estadio temprano de la enfermedad, debida a la formación de anticuerpos circulantes, y se hace más evidente después de 4-6 semanas de la infección, persistiendo uniforme durante muchos años incluso después del tratamiento adecuado. El test intradérmico es más reactivo en adultos que en niños; y los test cutáneos en la espalda son más intensos que en el antebrazo (KAGAN y PELLEGRINO, 1961).

Todos los antígenos parecen ser de igual sensibilidad cuando se ajustan a la misma concentración de nitrógeno. Los más

sensitivos son extracto de cercaria o de esquistosomas adultos. Por consideraciones prácticas se recomienda un antígeno de larva adulta dado que es fácil obtener gran cantidad de material.

La fracción proteica ácida soluble de la larva de *S. mansoni* adulto es recomendada como el antígeno de elección, aunque deberían normalizarse la cantidad de material inyectado y el criterio para la lectura del test cutáneo.

KAGAN y PELLEGRINO (1961) recomiendan inyectar cuidadosamente una dosis de 0,05 ml.

La reacción cutánea de un centímetro cuadrado o más debe ser considerada como positiva en los estudios epidemiológicos (85% de sensibilidad).

En casos individuales, mientras una lectura de 1 centímetro cuadrado o superior sugiere un test positivo fuerte en los niños, en el adulto debería ser clasificada como dudosa, y la infección confirmada por métodos parasitológicos. Este test carece de especificidad y puede resultar falsamente positivo por reacción cruzada con esquistosomas no patógenos (*avis* o *bovis*).

TEST SEROLOGICOS

Ninguno de los test es específico de especie. Además puede haber reacción cruzada con otras infecciones helmínticas.

TEST DE FIJACION DEL COMPLEMENTO (CFT)

El CFT de antígenos de cercaria larva adulta es altamente sensible (50-90%) pero pobremente específico. Detectará infección antes de que las larvas sean maduras.

En bilharziasis tempranas y antes de la localización de las lesiones en vejiga y recto, es el único método de diagnóstico disponible.

En casos tardíos cuando la localización de los síntomas es imprecisa y los huevos difíciles de detectar, la bilharziasis puede ser diagnosticada por test serológicos, y confirmada por cistoscopia (FAIRLEY, 1979).

El CFT sigue siendo positivo tiempo después de cesar la infección activa y por tanto no sirve como test de curación. Además pueden ocurrir reacciones cruzadas con *Trichiuris trichiura* y esquistosomas no humanos.

TEST DE ANTICUERPOS FLUORESCENTES

Usa como antígenos cercarias de *Schist. mansoni* y es uno de los más simples, prácticos y más sensibles de los test inmunológicos, especialmente útil como "*screening*" preeliminar en reconocimientos.

Con unas pocas gotas de sangre seca en un papel de filtro puede detectar todos los estadios de desarrollo del esquistosoma en los tejidos infectados. La IgM está probablemente implicada.

Reacciones cruzadas pueden ocurrir en varios esquistosomas animales, como falsos negativos en infecciones de larga evolución.

TEST DE LA CUBIERTA DE CERCARIAS.

Alrededor de la cercaria viva se forma una membrana cuando está inmersa en suero inmune, pero no cuando lo está en suero control.

Es útil en el diagnóstico de infecciones recientes. Se negativiza 5-7 meses después de tratamiento efectivo, por lo que puede ser utilizado como índice de cura. La IgG está implicada.

TEST DE PRECIPITINA CIRCUNOVAL

El test de la precipitina circunoval (COP) depende de la formación de precipitados alrededor del huevo vivo de schistosoma inmerso en suero diluido de personas infectadas. Son complejos antígeno-anticuerpo formados por secreciones y excreciones de miracidios vivos en el huevo y anticuerpos específicos en el suero.

El suero, 0,05 ml, se mezcla con una suspensión de huevos, que puede ser liofilizada en un porta, y se incuba a 37 grados C. durante 24 horas. Este test parece ser específico de especie.

MODIFICACION DEL TEST DE PRECIPITINA CIRCUNOVAL

El test indirecto de anticuerpos fluorescentes es fácil de realizar en laboratorio manteniendo los parásitos.

Elimina las reacciones no específicas y simplifica la interpretación de resultados.

RADIOINMUNOENSAYO

Una técnica que es adaptación del radioinmunoensayo usando I-125 transportado al antígeno del schistosoma y que ha sido recientemente aplicado en el diagnóstico de la esquistosomiasis.

La técnica emplea microprecipitina antígeno radioactiva, pero requiere equipamiento altamente especializado.

TEST DE INMUNOELECTROFORESIS

Usa extracto soluble de cercaria y larva adulta. Los patrones de inmunolectroforesis específicos para las diferentes infecciones esquistosómicas dan al test gran utilidad. Ayuda a determinar el título de precipitinas que refleja el estadio clínico de la enfermedad.

ELISA

Ha sido utilizado por ENGVALL y PERLMANN (1972) con antígenos purificados para la determinación cuantitativa de anticuerpos séricos y urinarios.

VACUNAS CONTRA LA ESQUISTOSOMIASIS

El conocimiento y desarrollo de las técnicas inmunológicas ha permitido poner en marcha un gran número de estudios con la intención de obtener una potencial vacuna contra la Esquistosomiasis (BUTTERWORTH, 1987).

Se han utilizado cercarias atenuadas , irradiadas, que inducen un alto nivel de inmunidad en primates (BICKLE y cols., 1979). Otros intentos han utilizado antígenos aislados (CAPRON y CAPRON, 1986), el factor activante de los eosinófilos (EAF) (THORNE y cols., 1985) y la ingeniería genética (BALLOUL y cols., 1987).

CLASIFICACION CLINICO-PATOLOGICA DE LA BILHARZIASIS URINARIA

(K. A. HANASH y cols., 1982)

I - VEJIGA

ESTADIO B1 - Actividad Normal.

- * Cambios patológicos activos.
- * Estudios urodinámicos normales.
- * Cistograma normal.

ESTADIO B2 - Capacidad normal o adecuada (≥ 150 ml.)

- * Cambios patológicos crónicos incluyendo manchas arenosas, tubérculos y adherencia mucoso-muscular.
- * Estudios urodinámicos normales.
- * Calcificación en el cistograma.

ESTADIO B3 - Capacidad disminuida (< 150 ml.)

- * Cambios patológicos crónicos similares al estadio B2 pero incluyendo adherencias, cicatrices, calcificación y fibrosis.
- * Estudios urodinámicos con hiperreflexia, contracciones no inhibidas y disinergia esfinteriana.
- * Calcificación y contracción en el cistograma.

ESTADIO B4- Severa contracción vesical con capacidad disminuida.

*Cambios patológicos crónicos con cicatrices, fibrosis muscular, pericistitis y ulceraciones.

*Alteraciones urodinámicas como en B3.

*Intensa calcificación y retracción en el cistograma.

ESTADIO B5 - Bilharziasis y Cancer.

II - URETER

ESTADIO U1 - Estenosis ureteral intramural.

* Leve dilatación en el tercio inferior del uréter.

*Obstrucción patológica por tubérculos vesicales, manchas arenosas y fibrosis.

*Sin cambios patológicos en el uréter.

*Función renal normal.

*Estudio isotópico correcto con diuréticos.

*Actividad peristáltica ureteral normal por fluoroscopia.

*Estabilidad evolutiva tras el tratamiento médico adecuado antibilharziosis.

ESTADIO U2 - Cambios patológicos del uréter terminal y medio, con alteraciones crónicas como ureteritis, tubérculos, pápulas y leve fibrosis.

- *Moderada ectasia ureteral e hidronefrosis en la UIV.
- *Normal o ligero descenso de la función renal.
- *Presión normal de perfusión en el test de Whitaker.
- *Estudio isotópico normal con diuréticos.
- *Atonicidad o estenosis ureteral en examen fluoroscópico.
- *Sin indicación quirúrgica.
- *Estabilidad del tracto superior en el seguimiento.
- *Reflujo vesico-ureteral grado I ó II.

ESTADIO U3 - Cambios patológicos (calcificación, fibrosis cicatricial del músculo, estenosis, tortuosidad).

- *Marcada hidronefrosis en la UIV.
- *Función renal disminuida.
- *Presión anormal de perfusión en el test de Whitaker.
- *Estudio isotópico anormal tras los diuréticos.
- *Peristaltismo ureteral anormal en la fluoroscopia.
- *Deterioro progresivo del tracto superior en el control.
- *Reflujo vesico-ureteral grado III ó IV.

III- RIÑON

ESTADIO K1 - Función renal normal.

- * Sin hidronefrosis en la UIV, o leve.
- * Estudio isotópico normal.
- * Sin indicación quirúrgica.
- * Estable en el seguimiento.

ESTADIO K2 - Moderado descenso de la función renal (FG: 50-15 ml./min.).

- *Moderada o severa hidronefrosis.
- *Estudio isotópico anormal.
- *Indicación quirúrgica.
- *Deterioro en el seguimiento.
- *Renograma cortical normal con radio-Hippuran-I131.
- *HTA secundaria a uropatía obstructiva.
(renina elevada).

ESTADIOK3 - Marcado descenso de la función renal (FG < 15 ml./min.).

- *Anulación funcional en la UIV.
- *Estudio isotópico anormal.
- *Renograma cortical anormal con radio-hippuran-I131.
- *Severa hidronefrosis en la Ecografía.
- *Indicación quirúrgica.
- * HTA secundaria a uropatía obstructiva.
(renina elevada).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la esquistosomiasis es en principio médico quimioterápico destinado a combatir la parasitación orgánica en todas sus fases evolutivas.

La evolución de la enfermedad en sus estadios crónicos comporta complicaciones o secuelas, en general secundarias a la fibrosis cicatricial, sólo solucionables mediante cirugía.

- Los signos que pueden asentar la indicación quirúrgica son:

- Uropatía obstructiva significativa.

- Insuficiencia renal progresiva.

- Litiasis obstructiva.

- Urinomas y formación de abscesos.

- Fístula urinaria.

- Infecciones urinarias de repetición, resistentes al tratamiento médico.

- Cáncer.

(HANASH y cols., 1982).

1.- TRATAMIENTO FARMACOLOGICO.

La mayoría de las drogas han sido utilizadas contra las tres formas, pero es raro que una sola droga sea uniformemente efectiva contra los tres tipos de *Schistosoma mansoni*, *haematobium* y *japonicum*.

Compuestos Antimoniales:

Las primeras drogas efectivas usadas en el tratamiento de la esquistosomiasis fueron los antimoniales, especialmente los trivalentes. Las sales sódicas y potásicas del *tartrato de antimonio* fueron los primeros componentes empleados. La sal sódica es menos tóxica y está disponible como solución al 2% para uso endovenoso. Se administra a dosis iniciales de 30 mg seguida de 60 mg, 90 mg y finalmente 120 mg cada 48 horas, hasta una dosis total de 1,2 gr.. Los pacientes deben ser hospitalizados durante el tratamiento por la posible severidad de sus efectos colaterales.

Las reacciones adversas mas severas implican al sistema cardiovascular y producen daño miocárdico con alteraciones electrocardiográficas que persisten hasta 2 meses después de cesar su administración.

Su administración está contraindicada cuando existe previamente neumonía, miocarditis, nefritis o hepatitis.

Debe ser administrada por vía intravenosa lenta y cesar la infusión si el paciente experimenta dolor torácico, tos o vómitos. La

extravasación de la perfusión provoca intenso daño local (ATA y MOUSA, 1961).

El tartrato sódico de antimonio ha sido reemplazado por drogas menos tóxicas y más efectivas en el tratamiento del *Schistosoma haematobium* y *mansoni*. Puede ser utilizado en el seguimiento de infecciones por *Schistosoma japonicum*, si otras drogas más seguras fallan (BRANDBORG, 1978).

Otros compuestos antimoniales son:

Stibocaptato (I.M.).

Stibophen.

Stibogluconato.

Hycantona.

La Hycantona ha sido utilizada IM en dosis de 0.75 a 3 mg/Kg de peso, hasta un máximo de 200 mg en dosis única, para profilaxis y tratamiento del *Sch. mansoni* y *haematobium* (POLDERMAN y MANSCHANDE, 1981). Puede repetirse en intervalos de 1 mes o más para el control a largo plazo.

Frecuentemente produce náuseas y vómitos, toxicidad cardiaca en un 50% de los pacientes y hepatotoxicidad en un 15% (COHEN, 1978).

Ha mostrado ser teratogénica, mutágena y carcinogénica en animales de experimentación (BATZINGER y BUEDING, 1977), por lo que está contraindicada en niños y mujeres jóvenes.

No es efectiva contra el *Sch. japonicum*.

Ha caído en desuso por la aparición de drogas menos tóxicas contra el *Sch. mansoni* y *haematobium*.

Oxamniquina

Fué la primera droga producida en Estados Unidos, donde no existe la enfermedad. Es un metabolito de la hycantona que hace transportar las larvas de la circulación mesentérica al hígado, donde son destruidas (HEYNEMAN, 1980).

Es el agente de elección para el tratamiento del *Sch. mansoni* en todas sus fases.

Sch. haematobium y *japonicum* son menos sensibles a esta droga, apareciendo resistencias.

Se emplea en dosis de 15-60 mg/Kg/día para el control del *Sch. mansoni* (BASSILY y cols., 1978).

Puede ser administrada en una sola dosis por vía oral o fraccionada cuando se utilizan altas dosis. Tomada después de las comidas reduce los efectos gastrointestinales adversos. Puede

producir convulsiones, si previamente ya se habían presentado. Vértigos y somnolencia son los efectos colaterales más frecuentes.

Una elevación transitoria de las transaminasas y eosinofilia ocurre tras la administración, y se cree que está en relación con la migración y muerte de las larvas en el tejido hepático. Cambios en la coloración urinaria pueden ocurrir con dosis altas, especialmente color naranja-rojizo (HUSSAR, 1981).

Metrifonato.

El Metrifonato es un inhibidor de la colinesterasa utilizado con éxito en el tratamiento de la Sch. haematobium. No es efectivo contra el Sch. mansoni ni japonicum.

Es un compuesto organofosforado y debe ser usado con precaución en áreas donde se utilicen insecticidas organofosforados por el efecto aditivo potencial. Se evitará su empleo cuando el paciente ha sido tratado con bloqueantes neuromusculares, si no han transcurrido 48 horas.

Las dosis son de 5 a 15 mg/Kg, via oral cada 15 días, hasta tres tomas, tanto en el tratamiento como en la profilaxis del Sch. haematobium en Africa (JEWSBURY y cols., 1977). La profilaxis a largo plazo se realiza con 7,5 mg/Kg v.o. cada 4 semanas.

Una gran ventaja del metrifonato es su bajo costo comparado con otros esquistosomicidas de administración oral (HEYNEMAN, 1980).

El advenimiento de drogas más potentes, con espectro completo de actividad relegaría al metrifonato al uso ocasional en la terapia de formas agudas, pero puede tener un buen lugar de aplicación en el seguimiento profiláctico del *Sch. haematobium* a gran escala.

Niridazol.

Es esquistosomicida y amebicida.

Afecta a la glándula vitelogénica, con lo que la larva no produce huevos adecuados. Las larvas macho y hembra también mueren.

Interfiere al parecer el metabolismo de la glucosa.

El Niridazol ha mostrado ser un potente inhibidor del mecanismo celular inmune, con muy poco efecto en la respuesta humoral inmune (MAHMOUD y cols., 1975).

Ha sido utilizado en combinación con otras drogas como inmunosupresor, en el tratamiento de trasplante de órganos.

Se administra a dosis de 25 mg/Kg/día, durante más de 10 días en el tratamiento de la esquistosomiasis. Tiene mejor respuesta el *Sch. haematobium* que el *mansoni* y *japonicum* (BRANDBORG, 1978).

Una reducción en el contaje de huevos se produce en las tres formas, pero éste puede ser el único beneficio en la *Sch. japonicum*.

Debe ser aplicado con precaución en enfermos cardiacos con deterioro de la función renal. Produce cambios electrocardiográficos después de varios días de tratamiento, aunque el daño es menor que cuando se utilizan compuestos antimoniales.

El Niridazol produce un cambio de coloración urinaria y olor corporal desagradable en muchos pacientes.

Pacientes con hepatopatías no pueden metabolizar la droga y no debería ser utilizado en estos casos (ZAMAN y KEONG, 1982).

El Niridazol fué considerado largo tiempo como la droga de elección en el tratamiento del *Sch. haematobium* y *mansoni*, y en el seguimiento paliativo de las infecciones por *Sch. japonicum*. Su uso ha decrecido lentamente con el advenimiento de drogas más modernas.

Praziquantel.

El la droga más moderna via oral contra la Esquistosomiasis. Fué la más efectiva de una serie de compuestos estudiados contra varias especies parasitarias (ANDREWS, 1977).

El praziquantel estimula la motilidad de los céstodos y deteriora la función de sus ventosas. También causa una fuerte contracción de su cuerpo y activa enzimas proteolíticas del tejido corporal de las larvas.

Puede ser administrado por via oral e intramuscular en el tratamiento y profilaxis de la esquistosomiasis. Es efectivo contra las tres formas de Schistosomas.

El Sch. haematobium debe responder a una dosis simple de 200 mg/Kg (40 mg/Kg para WILKINS y GILLES, 1987).

El Sch. mansoni requiere 3 dosis de 50 mg/Kg, administradas en un dia, y el Sch. japonicum precisa 100 mg./Kg/dia en 3 dias consecutivos.

Se han realizado con éxito ensayos para demostrar la efectividad a dosis mas bajas que las mencionadas (DAVIS y cols., 1979; KATZ y cols., 1979; ISHIZAKI y cols.,1979).

Es remarcable la simplicidad de su uso y la baja incidencia de efectos colaterales.

Es la mejor droga contra el Sch. japonicum y rivaliza con la Oxamniquina y Metrifonato en el tratamiento del Sch. mansoni y haematobium respectivamente.

En la actualidad se está ensayando un derivado benzodiazepínico (DO 11-3128) que muestra efectividad contra el Sch. mansoni y haematobium, a dosis de 0,4 mg./Kg, via oral, en una sola dosis (BAARD y cols., 1979).

2.- TRATAMIENTO QUIRURGICO

Su finalidad es la corrección de las secuelas.

La decisión de intervención quirúrgica se basa en el deterioro de la función renal por uropatía obstructiva secundaria a fibrosis cicatriciales, litiasis, retracción vesical, persistencia de ulceraciones, esclerosis del cuello vesical y evidentemente ante la presencia de cancer (carcinoma escamoso de vejiga).

Las intervenciones quirúrgicas más habituales consisten en reimplantaciones ureterovesicales, litotomías quirúrgicas y endoscópicas, plastias de ampliación vesical con segmentos ileales y colónicos, derivaciones urinarias, Y-V plastias del cuello vesical y ante la presencia de carcinomas, la RTU, cistectomías parciales y cistectomía total (WALLACE, 1980; CHATELAIN, 1978; GHONEIM y cols., 1972a-b, 1976, 1985a-b).

CANCER DE VEJIGA

<u>CARACTERISTICAS</u>	<u>SCHISTOSOMIASIS</u>	<u>SIN INFECCION</u>
Edad media	40 años	65 años
Relación masc/fem	9/1 a 5/1	2/1
Período de latencia desde infección o exposición	20-30 años	30-40 años
Trabajo	rural	industria
Anat. Patol.	carc. escamoso (75-95 %)	carc. transicional (95 %)
Localización	base vesical	trígono (22 %)
Nº tumores	único	múltiple (+25 %)
Estadio	infiltrante	superficial
Metastasis	raras	frecuentes

W H O, 1983

TABLA II

FRECUENCIA DE PARASITACION POR SCH. HAEMATOBIIUM EN PACIENTES
 DIAGNOSTICADOS DE CARCINOMA VESICAL EN PAISES ENDEMICOS.

AUTOR	AÑO	RELACION
Dolbey y Mooro	1924	2 a 11
Brumpt	1930	
Dimmette	1956	93,7 %
Hashem (40.000 autopsias/281 carc. vesicales)	1961	67 %
Nasr	1962	97 %
Hallawani	1970	77 % (serología)

(CHATELAIN , 1978)

FRECUENCIA RELATIVA DE CARCINOMA ESCAMOSO VESICAL EN DIFERENTES PAISES

PAIS	AUTOR	AÑO	% CARC. ESCAMOSO	% CARC. TRANSICIONAL	% ADENOCARCINOMA
Inglaterra	Payne	1959	1,6 %		
Escocia	Hollands	1962	3,9 %		
U.S.A.	Warren	1951	4,2 %		
Sudan	Malik	1975	39,7 %		
Senegal	Carayon	1968	47 %		
Mozambique	Prates	1959	58,6 %		
Rodesia	Gelfand	1967	61,7 %		
Egipto	El-Bolkainy	1972	66,7 %	23,4 %	8 %
	Ghoneim	1976	68 %	26 %	4,3 %
	El-Sebai	1974	73,7 %	?	?
	Khafagy	1972	76,7 %	20,9	2,3

(CHATELAIN , 1978)

TABLA IV

TEST	FASE DE ENFERMEDAD	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	CONTROL TERAPEUTICO
Intradérmico	temprana	alta en estadios tempranos	pobre	pobre
Fijación de complemento	temprana	50-90 %	pobre	pobre
Anticuerpos fluorescentes	todas	75-95 %	alta	bueno
Cercaria (cubierta)	todas	50-80 %	pobre	bueno
Precipitación circum-oval (C.O.P)	todas	90-100%	pobre	bueno
Inmuno-electroforesis	tardía	50-60 %	alta	bueno
ELISA	todas	80-90 %	alta	desconocido

(Tomado de: Hanash K.A., King Faisal Specialist Hospital Medical Journal. 1981, 1 (2). pag. 119-130.)

TABLA V

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL

Para llevar a cabo el estudio en la presente Tesis Doctoral, se partió de dos fuentes de material:

* Material experimental (animal)

* Material clínico (humano)

MATERIAL EXPERIMENTAL

Consistió en muestras histológicas de vejigas de rata de la cepa *Sprague-Dawley*, que estaban infestadas de forma endémica por *Trichosomoides crassicauda*, una parasitación frecuente en el estabulario.

Se recogieron únicamente ratas macho de un peso superior a 300 gramos (adulto viejo). Se utilizaron para este estudio 36 animales, con referencia VR, de los cuales se han obtenido la mayoría de datos histológicos de los siguientes especímenes: **VR10, VR16, VR18, VR27, VR31, VR32.**

Las ratas procedían del estabulario de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona. Se trataba de un grupo de animales que se estudiaron para detectar la parasitación y proceder a la cuarentena y cierre temporal del estabulario. Con este motivo, el material estudiado nos permitió disponer de muestras histopatológicas de vejiga urinaria, con las que se llevó a cabo posteriormente el estudio morfoestructural.

Para completar el estudio morfológico del parásito (*Trich. crassicauda*) se ha incluido el material aportado por la Càtedra de Parasitología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia (Prof. S. Mas-Coma), mediante exámen microscópico en "Contraste interferencial" POLYVAR marca Reichert-Jung.

MATERIAL CLINICO

Se partió de 25 pacientes procedentes de las Consultas Externas del Servicio de Urología del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona, diagnosticados de Esquistosomiasis (*Schistosoma haematobium*) en el período 1982-1985 (Tabla VI).

MATERIAL HISTOPATOLOGICO

Hemos estudiado material histopatológico obtenido mediante biopsia vesical o resección transuretral de un total de 8 pacientes pertenecientes al grupo de material clínico (Tabla VI).

Paralelamente se pudo disponer de material histopatológico de 11 pacientes de la Universidad de Mansoura (Egipto), cedido por el Dr Ghoneim. Se realizó el estudio histopatológico de este grupo de vejigas neoplásicas y afectas por la infestación esquistosomiásica de larga evolución. De esta forma hemos podido acceder a lesiones tumorales bien diferenciadas (carcinomas escamosos), última etapa de la enfermedad (EG-393; EG-395; EG-400; EG-405; EG-431; EG-432; EG-438; EG-450; EG-481; EG-487; EG-488).

METODOLOGIA

ESTUDIO CLINICO

Se ha realizado el estudio clínico de los pacientes mediante el empleo de la siguiente metodología (Fig.8):

- * Historia clínica, con especial énfasis en los antecedentes epidemiológicos.

- * Estudios analíticos convencionales que incluyeron hematometría y función renal.

- * Estudios radiológicos con la práctica en todos los pacientes de radiografía simple de abdomen y urografía intravenosa, así como cistouretrografía en los casos que fue preciso.

- * Sedimento y cultivo de orina.

Examen parasitológico en orina con objeto de detectar huevos de *Schistosoma haematobium*.

- * Estudio endoscópico mediante uretrocistoscopia.

ESTUDIO HISTOLOGICO

A/Microscopía óptica (M/O)

Independientemente del origen de la muestra, los cortes histopatológicos fueron observados por M/O, una vez teñidos mediante Hematoxilina-Eosina y tricrómico de Mallory que permitieron el estudio estructural de los tejidos y la valoración de las

relaciones epitelio-conjuntivo-musculares. De forma optativa se ensayaron las tinciones de Hematoxilina de Weill y Azán. La finalidad de este estudio fue determinar el tipo histológico y la interrelación entre el tejido tumoral y el tejido sano.

De los cortes que mostraron mayores detalles histológicos se realizaron microfotografías, mediante el microscopio LEITZ-ORTHOMAT con cámara fotográfica incorporada.

B/ Microscopía electrónica

De las zonas de mayor interés se estableció su correlación con el bloque de parafina, procesando la pieza para su estudio por microscopía electrónica de barrido (SEM).

Este procedimiento ya descrito por nosotros (Barastegui y cols., 1988) consiste según muestra la figura 6 en los siguientes pasos:

* Desparafinización del bloque, mediante pases sucesivos en Xilol.

* Deshidratación y liofilización mediante punto crítico en un sistema BALZER-UNION.

* Metalización mediante una fina capa de revestimiento con Oro, de la superficie del bloque (de la zona que correspondía al detalle histológico del corte).

* Observación de los bloques mediante un Microscopio SEM Hitachi.

En algún caso, el interés de la pieza determinó que se hicieran nuevos cortes histológicos en parafina y se observaran de nuevo al microscopio óptico según técnica original.

Con todo ello se pretendió establecer una correlación morfoestructural entre la superficie del bloque y el detalle histológico (Fig.7).

ICONOGRAFIA

Fig. 6. Diagrama que muestra la metodología utilizada para el estudio por SEM de muestras incluidas en parafina.

Una vez realizados los cortes mediante microtomía (A) se desparafinizan los bloques (B) y tras montarlos en un portamuestras con un medio conductor (albumina de plata), se liofilizan mediante punto crítico (C). Seguidamente se metaliza la superficie de la muestra con una fina capa de oro (D), lo que permite pasar a la observación de la muestra por microscopía electrónica de superficie (E).

En caso necesario se incluye de nuevo la pieza en parafina (F), con lo cual estamos en condiciones de ensayar nuevos cortes histológicos (G).

En la parte inferior se puede observar un detalle de la preparación de las muestras.

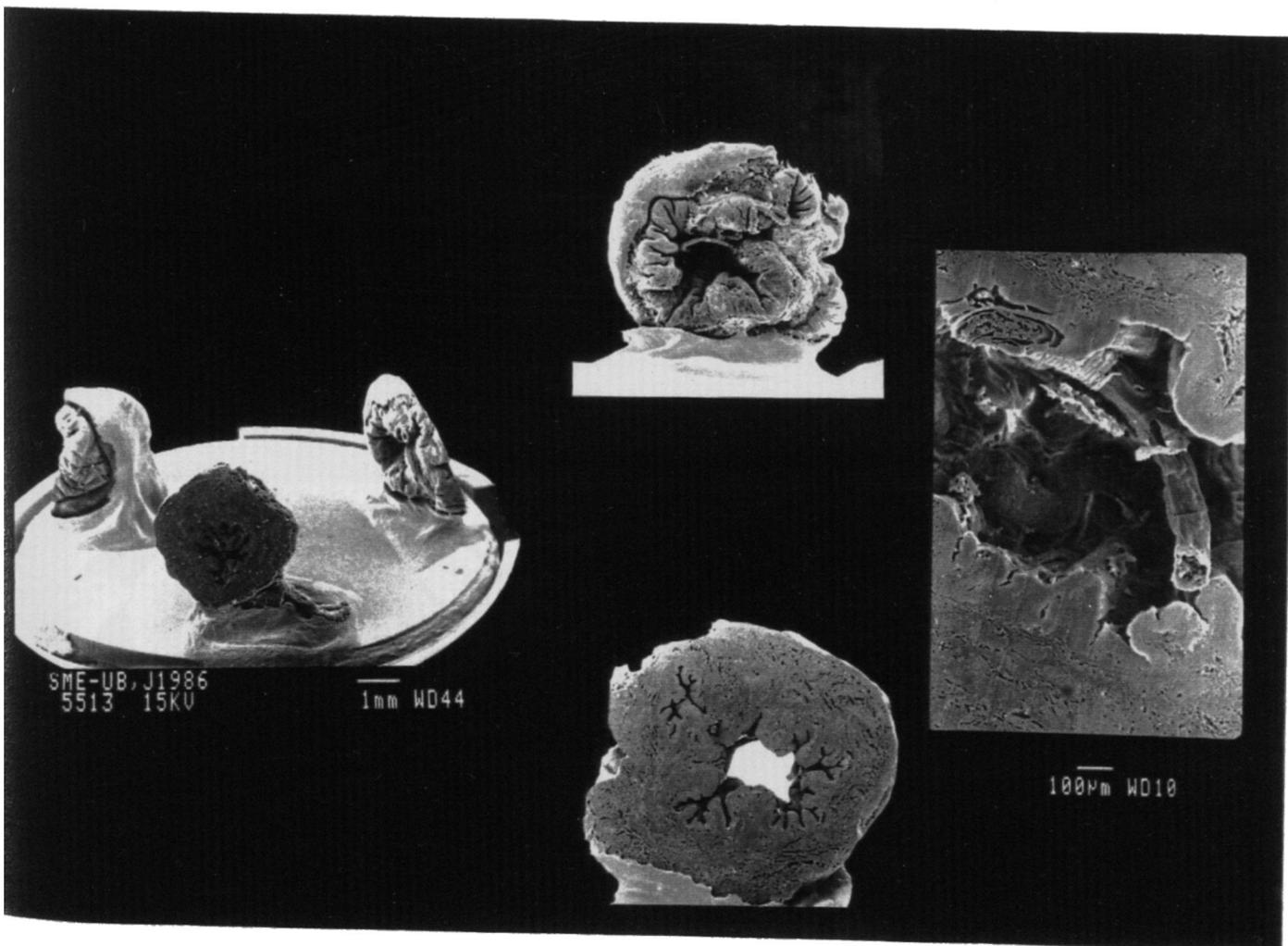
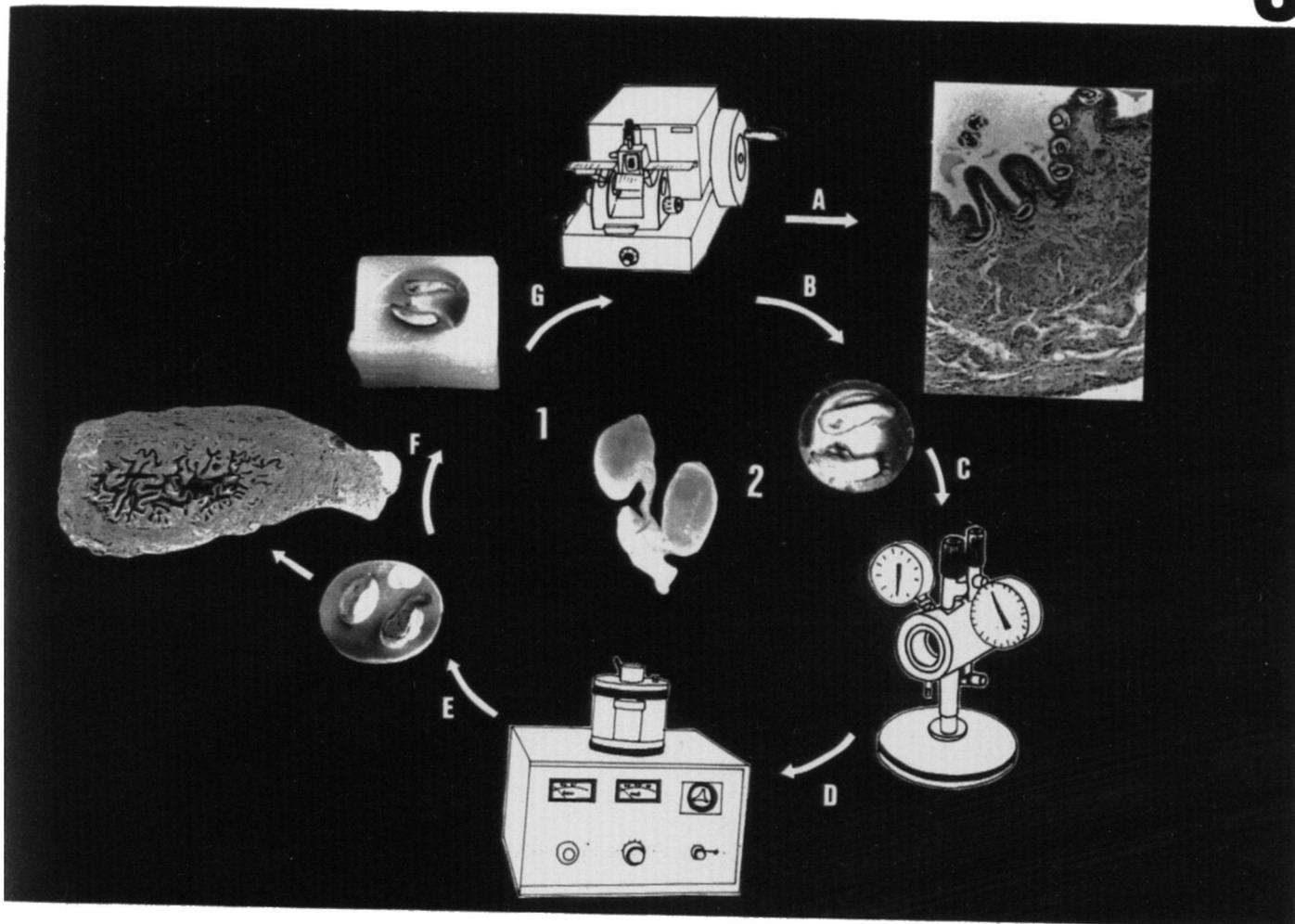
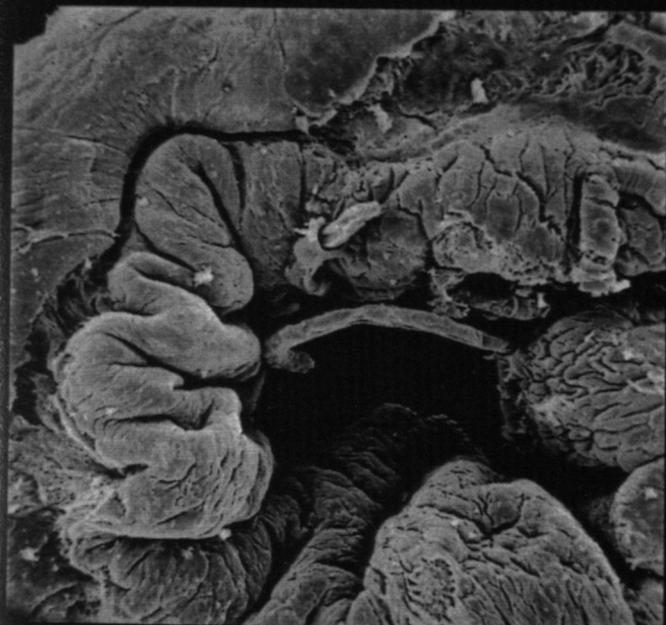


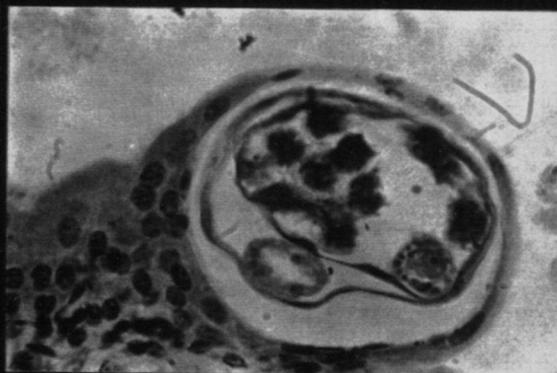
Fig.7. Aspecto que muestra la superficie de los bloques mediante SEM.

En la figura inferior podemos comparar la imagen por SEM con el corte histológico. Mientras que por SEM obtenemos una información tridimensional de la forma del parásito, mediante microscopía óptica la obtenemos de la estructura del corte.



SME-UB, J1986
1802 15KV

10µm WD11



SME-UB, J1986
2755 15KV

10µm WD14

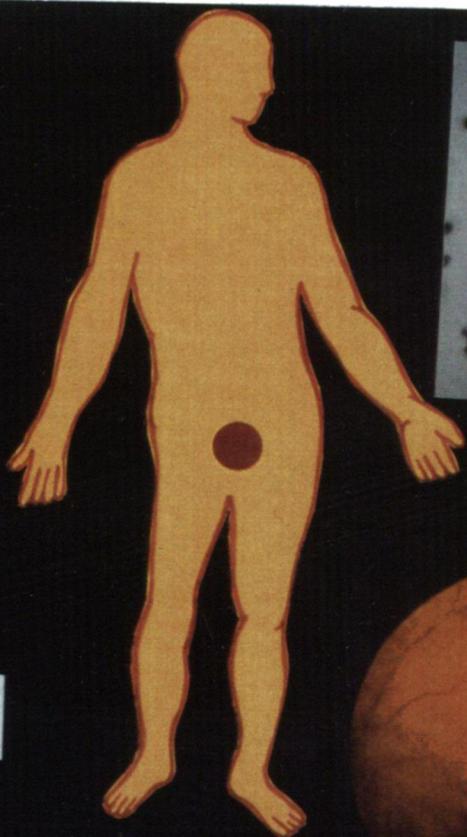


Fig.8. Metodología clínica.

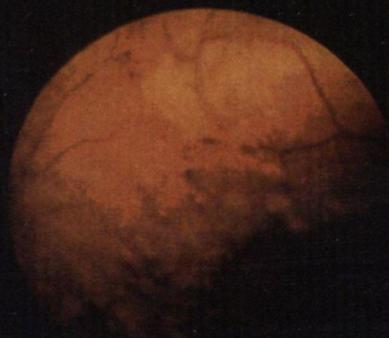
En pacientes con clínica de Esquistosomiasis urinaria se practicó sistemáticamente un estudio radiológico (1), un estudio del sedimento urinario (2) y una exploración endocavitaria mediante cistoscopia (3).



1



2



3

Fig. 9: Ciclo del *Trichosomoides crassicauda*.

Los huevos embrionados de T.C. eliminados con la orina del animal infestado pueden ser ingeridos por otros animales (1). A través del estómago de estos animales penetran las larvas, estableciéndose en la mucosa vesical (2). La hembra de T.C. produce gran cantidad de huevos que son fecundados por el macho, de menor tamaño que la hembra y que habita dentro de ésta. Los cortes histológicos permiten apreciar el contenido interno del parásito, formado por múltiples huevos en el interior del ovario (3 y 4). Con (*) se señala un huevo embrionado y con flechas la fina capa de epitelio vesical que recubre al parásito.

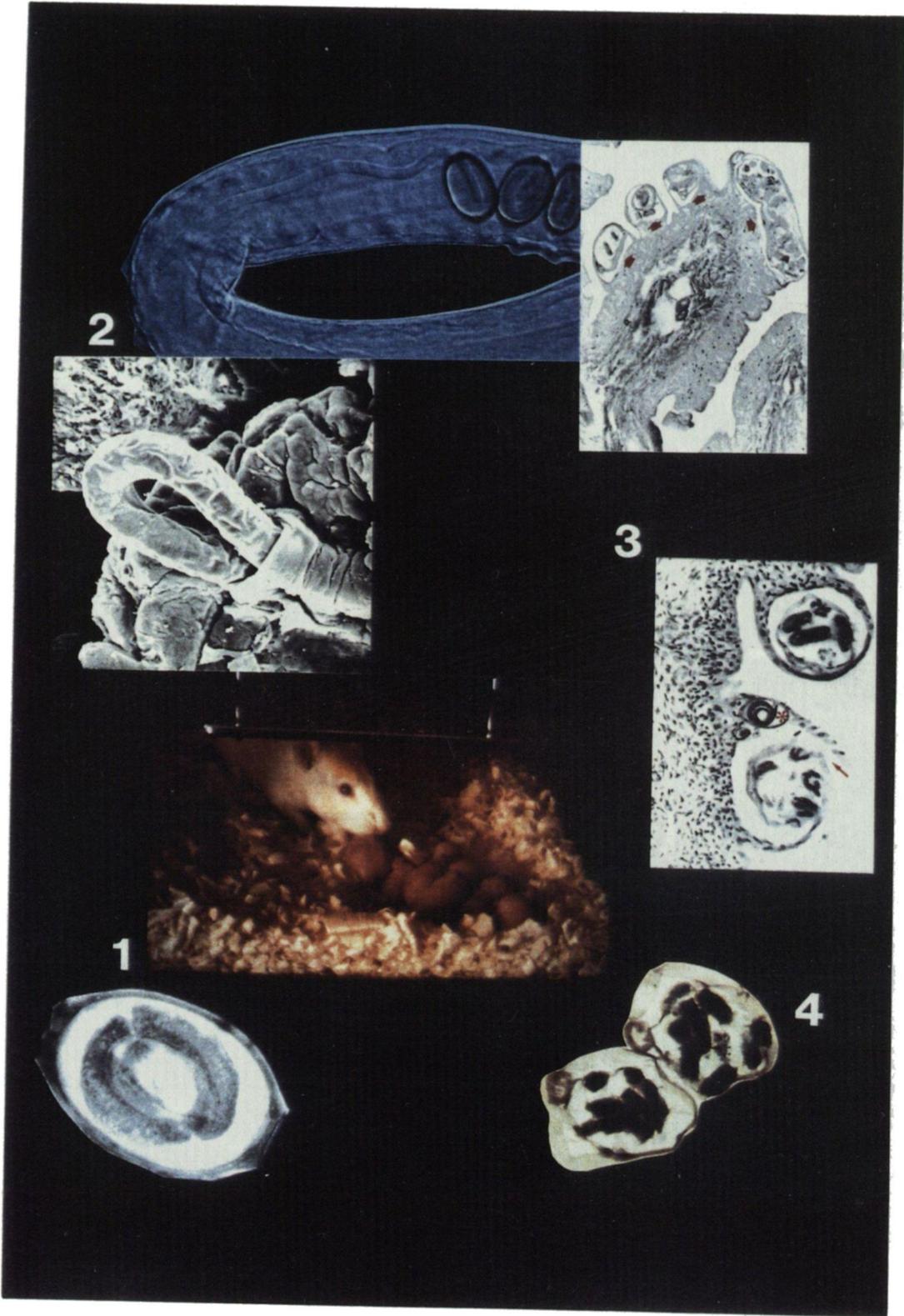


Fig.10. Ciclo de *Schistosoma haematobium*:

La emisión de huevos S.h. con la orina hace que en el medio acuoso se libere el miracidio, que parasita en condiciones apropiadas a un caracol específico que actúa de huésped intermedio, en el cual maduran las larvas hasta su expulsión, en forma de cercarias, al medio acuoso.

Son estas cercarias las que debido a su movilidad pueden entrar en contacto con la piel del paciente, a través de la que ingresan en el organismo humano en el que provocarán el cuadro histopatológico y clínico característico, una vez evolucionado el parásito a su forma larvaria adulta y realizada la puesta de huevos.

