

Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"

GIARDIASIS EXTRAINTestinal. ENTRE REALIDADES Y MITOS

*Lic. Saleh Ali Almannoni. Calle 43 Núm. 5620 apto. 5 entre 56 y 58. Municipio: Playa. Teléfono: 2078260. almannoni@yahoo.com

** Dra. Deisy Martín Pupo. Avenida 3ra. B. Edificio 14434 apto. 1 Baracoa. Bauta. Ciudad de La Habana. Teléfono: 047 378457. pupo@ipk.sld.cu

*** Dr. Alexis Monzote López. Calle 42 Núm. 3709 apto 6 entre 37 y 39. Playa. Ciudad de La Habana. Teléfono: 2065731. alexismonsote@infomed.sld.cu

**** Dr. Luis Fonte Galindo. Calle 310 Núm. 2940 entre 29 y 31. Reparto Fraga La Lisa. Ciudad de La Habana. Teléfono: 2050987. luisfonte@infomed.sld.cu

*Licenciado en Biología. *Master* en Parasitología. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK).

**Médico, Especialista Primer Grado en Medicina General Integral, Residente en Parasitología. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK).

***Médico. Residente en Medicina General Integral. *Master* en Enfermedades Infecciosas. Policlínico 1ro. de Enero.

****Médico. Especialista Segundo Grado en Inmunología. Doctor en Ciencias Médicas. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK).

Correspondencia a:

Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"

Autopista Novia del Mediodía Km 6 ¹/₂, La Lisa, Apartado postal 601, Marianao 13, Ciudad de La Habana, Cuba.

RESUMEN

Revisar lo publicado sobre las asociaciones entre giardiasis y manifestaciones extraintestinales y, en los casos de las mejor estudiadas, sobre los mecanismos por los que *G. lamblia* podría ser capaz de producir daños en órganos y tejidos distantes de la superficie intestinal a la que se adhiere.

Se revisaron, previa búsqueda en MEDLINE, todos los artículos publicados sobre manifestaciones extraintestinales de la giardiasis, o relacionados con este tema, durante el período 1985-2006. Puntualmente, algunas monografías y reportes de casos fechados con anterioridad al intervalo mencionado también fueron consultados.

Muy variadas son las lesiones asociadas a giardiasis descritas en la literatura revisada. De todas ellas, la urticaria y el angiedema, la lesión en “sal y pimienta” del epitelio pigmentado de la retina, la glositis y la artritis reactiva son las más rigurosamente demostradas. En relación con las restantes, estudios adicionales, con el empleo de diseños e instrumentación adecuados, deben demostrar hasta qué punto no son un mito.

En perspectivas, además de la continuación de las investigaciones que confirmen y expliquen la existencia de las asociaciones citadas, se hace necesario incursionar en la exploración de los conocimientos, percepciones y prácticas de los médicos relacionados con el diagnóstico, tratamiento y control de la giardiasis. Ello es así, sobre todo, si tenemos en cuenta que en nuestra red de salud se ha hecho habitual el diagnóstico de giardiasis a pacientes con lesiones dermatológicas de naturaleza muy variada y causa no conocida, muchas veces sin el hallazgo del protozoo en sus heces o en el fluido duodenal correspondiente.

Palabras clave: giardiasis, manifestaciones extraintestinales, lesiones dermatológicas

INTRODUCCION

Los conocimientos en relación con la giardiasis han experimentado trascendentales cambios en los últimos años. Los criterios morfológicos que servían de base para la identificación de *Giardia lamblia*, su agente causal, en las heces o en el líquido duodenal de los individuos infectados, aunque

permiten establecer el diagnóstico, ya no son suficientes para indicar un tratamiento contra el parásito. Evidencias muy recientes demuestran que varios genotipos, aparentemente con diferentes grados de virulencia, integran la especie^{1,2}.

Otro hecho, proveniente de la práctica médica, complica el adecuado diagnóstico, tratamiento y control de la giardiasis. En las últimas décadas, ganó espacio, a partir de publicaciones muchas veces anecdóticas, la creencia de que esta parasitosis puede dar lugar a manifestaciones extraintestinales y que estas se presentan con frecuencia. Consecuencia de ello, se ha hecho habitual el diagnóstico de giardiasis a pacientes con lesiones dermatológicas de naturaleza muy variada y causa no conocida, en muchas ocasiones sin el hallazgo del protozoo en sus heces o en el fluido duodenal correspondiente. La frase “todo el mundo tiene giardias” ya es popular.

Las consideraciones anteriores nos motivaron a revisar lo publicado sobre las asociaciones entre giardiasis y manifestaciones extraintestinales y, en los casos de las mejor estudiadas, sobre los mecanismos por los que este parásito podría ser capaz de producir daños en órganos y tejidos distantes de la superficie intestinal a la que se adhiere.

Para la realización de este trabajo se revisaron, previa búsqueda en MEDLINE, todos los artículos publicados sobre manifestaciones extraintestinales de la giardiasis, o relacionados con este tema, durante el período 1985-2006. Para la búsqueda se utilizaron las siguientes palabras claves: *Giardiasis*, *Giardia lamblia*, *Giardia duodenalis*, *Giardia intestinalis*, *extraintestinal lesions*, *extraintestinal symptoms*, *skin lesions*, *skin symptoms*, *ocular lesions*, *ocular symptoms*, *buccal lesions*, *buccal symptoms*, *reactive arthritis*, Enfermedad de Whipple y *Tropheryma whipplei*. Puntualmente, algunas monografías y reportes de casos fechados con anterioridad al intervalo mencionado también fueron consultados. De manera complementaria, sugerimos la lectura de las revisiones sobre aspectos básicos de esta parasitosis realizadas por Adam, en 2001;³ Gardner y Hill, también en 2001;⁴ y Roxstrom y cols., en 2006.⁵

Giardiasis. Una parasitosis de reconocimiento reciente

La giardiasis es una parasitosis cosmopolita.⁶ Se estima que alrededor de 280 millones de personas de todo el planeta, residentes en países de clima y

desarrollo socioeconómico muy diferentes, padecen de esta entidad.⁷ Con independencia de esta amplia distribución, su endemidad es mayor en zonas tropicales y de más elevados índices de pobreza.⁸

El reconocimiento de la acción patógena de *G. lamblia* es relativamente reciente. En 1978, basados en manifestaciones clínicas y lesiones histopatológicas de la porción superior del intestino delgado observadas en pacientes de los cuales el parásito había sido aislado, Kulda y Nohynkova demostraron definitivamente que este microorganismo podía causar enfermedad en el humano.⁹ En 1981, la Organización Mundial de la salud añadió a *G. lamblia* a su lista de parásitos patógenos.¹⁰

La infección por *G. lamblia* se transmite fundamentalmente por la vía fecal-oral.^{6,11} Algunos casos de transmisión por ciertos tipos de prácticas sexuales, generalmente contactos oro-genitales u oro-anales, han sido documentados.¹² Todas estas formas de diseminación de la infección llevan implícitas la ingestión de quistes, único estadio infectante del protozoo.³

Consecuencia de las diferentes formas de interacción hospedero-parásito que pueden establecerse cuando el humano es infectado por *G. lamblia*, el espectro clínico de la giardiasis es muy amplio. El rango se extiende desde los portadores asintomáticos, aquellos que no presentan síntomas ni signos y expulsan quistes del parásito en sus heces (pueden llegar a representar 80% de los infectados¹³), hasta los severamente afectados, que en ocasiones llegan a padecer síndromes de malabsorción intensos. Diversos factores posiblemente contribuyan a esta variabilidad: la virulencia de la cepa de giardia involucrada, el número de quistes ingeridos, la edad del paciente y el estado del sistema inmunitario del hospedero al momento de la infección.¹⁴⁻¹⁶

Las manifestaciones clínicas usualmente comienzan 1 a 3 semanas después de la ingestión de los quistes. Estas se caracterizan por diarreas, frecuentemente de aspecto graso, flatulencia, dolor e inflamación abdominal, anorexia, pérdida de peso y malestar general.^{17,18} La aparición de vómitos y fiebre es menos frecuente, y la presencia de sangre o mucus en las heces es rara.⁴

Si no media tratamiento específico, la duración de un episodio agudo de giardiasis depende, además de la virulencia de la cepa de *G. lamblia* involucrada, de la competencia del sistema inmunitario del hospedero. Si el

paciente es inmunocompetente, generalmente, la fase aguda resuelve en forma espontánea y los signos y síntomas desaparecen en breves semanas. Sin embargo, en algunos casos, con independencia de la inmunocompetencia del individuo (y posiblemente relacionado con una mayor virulencia de la cepa infectante), la infección se hace crónica y las manifestaciones clínicas reaparecen por períodos cortos y recurrentes.^{16,19}

Aunque localizaciones extraintestinales de *G. lamblia* son raras,^{20,21} lesiones en órganos y tejidos distantes asociadas a esta parasitosis han sido reportadas con relativa frecuencia.²² A ellas, y a los mecanismos con que se ha intentado explicarlas, nos referiremos a continuación.

Manifestaciones cutáneas

Los datos provenientes de la literatura revisada permiten afirmar que la urticaria (Figura) es la manifestación cutánea más frecuentemente asociada a la infección por *G. lamblia*.²³⁻²⁷ Otros vínculos han sido reportados con dermatitis atópica,^{28,29} eritema nudoso,^{22,30-32} eritema papulo-vesicular,²⁸ síndrome de Well,³³ granuloma anular,^{22,34} liquen plano³² y prurito.^{35,36}

Sin embargo, las asociaciones citadas las más de las veces no han sido convincentemente confirmadas. Dificultades diagnósticas^{22,30-34} y, en nuestra opinión, la escasez de estudios de series con tamaños muestrales satisfactorios han impedido la demostración definitiva de la casi totalidad de las mismas. Veamos con más detalles:

El estudio de la asociación entre padecer de giardiasis y desarrollar urticaria ha sido abordado en varios trabajos; algunos de ellos con el empleo de series adecuadas.^{23-27,37-41} Parte de estas pesquisas lograron demostrar el vínculo.^{23-27,40-41} Tres de ellas, por el contrario, no hallaron asociación entre parasitosis y lesión cutánea.³⁷⁻³⁹

Cuando se intentó demostrar la asociación mediante el estudio de la respuesta de las lesiones urticarianas al tratamiento anti-giardiasis, cuatro trabajos encontraron la desaparición de las manifestaciones cutáneas tras la administración del medicamento^{36, 40-43} y dos hallaron la continuación de las mismas.^{37,39} Este último resultado condujo a Champion⁴⁴ y Srabani³⁹ a plantear que la asociación entre infección por *G. lamblia* y urticaria es un mito. En nuestro criterio, ese resultado no niega la mencionada asociación, sino que

alerta a también tener en cuenta otras causas de urticaria en pacientes de giardiasis.

Sobre las asociaciones existentes entre giardiasis y las restantes manifestaciones cutáneas anteriormente citadas, la documentación disponible es muy escasa y mayoritariamente anecdótica.^{22,28-36} La casi totalidad de los trabajos que las ha reportado han sido informes de casos individuales, o de series muy pequeñas, en los que el tratamiento de la infección por giardias condujo a la cura de la lesión cutánea descrita. En nuestra opinión, la existencia real de asociaciones con manifestaciones no urticarianas está aún por demostrar.

En relación con los procesos, por los cuales la infección por *G. lamblia* conducirían al desarrollo de lesiones cutáneas, la información es aún más insuficiente y, en no pocas ocasiones, en extremo especulativa. Dos son los mecanismos aludidos:

- Un mecanismo de hipersensibilidad tipo I, descrito sobre todo en los casos de asociación con manifestaciones urticarianas, en el que mastocitos en el lugar de las lesiones se degranularían al interactuar con las regiones Fc de anticuerpos IgE dirigidos contra antígenos de giardias, o contra otros provenientes del lumen intestinal, que llegarían a la circulación sanguínea por los trastornos de la permeabilidad intestinal que caracteriza a esta parasitosis. Evidencias de varios tipos parecen favorecer a este mecanismo como desencadenante de urticaria en pacientes de giardiasis: la demostración de que antígenos de excreción-secreción de *G. lamblia* polarizan el desarrollo de respuestas Th2 a este protozoo,¹¹ los altos títulos de interleuquina 6⁴⁵ y de IgE sérica (total²² y específica⁴⁵) detectados en estos pacientes, la observación de infiltrados eosinófilos en las lesiones²⁸ y la regresión de las mismas tras tratamiento con antihistamínicos.²⁸

- Un mecanismo de hipersensibilidad tipo IV, en el que células mononucleares, por un factor desencadenante no conocido, serían atraídas al lugar de la lesión, dando lugar al tipo de infiltrado celular (predominio de macrófagos y ausencia de eosinófilos) que caracteriza las lesiones cutáneas de algunos de estos pacientes.^{22,34,46} Más allá del aspecto microscópico de estas lesiones y su cura tras el tratamiento antiparasitario,³⁴ un solo elemento ha podido ser argüido en favor de este mecanismo. Recientemente, se argumentó que pacientes de

giardiasis mostraban resultados alterados cuando se le aplicaban pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada.⁴⁷ En nuestra opinión, los resultados de este tipo de prueba de inmunocompetencia no constituyen evidencia del mencionado mecanismo patogénico.

Manifestaciones oculares

Desde que, en 1938, Barraquer reportó por primera vez episodios de iridociclitis, coroiditis y hemorragia retiniana en pacientes de giardiasis,⁴⁸ no pocos autores han hecho referencia a la asociación entre infección por *G. lamblia* y manifestaciones oculares.⁴⁹⁻⁵⁶ A principios de la década del 60, los informes de casos de uveitis y vasculitis retiniana en pacientes de esta parasitosis fueron especialmente frecuentes.⁵⁷⁻⁶⁰

En 1990, Pettoello y cols. describieron en 8 de 90 (8.8%) niños que padecían de giardiasis, una lesión degenerativa de la retina, en forma de “sal y pimienta”, que involucra el epitelio pigmentado de esta.⁶¹ Recientemente, en el más riguroso de los estudios realizados sobre estas asociaciones, Corsi y cols. demostraron que esta afectación de la retina es la manifestación ocular más frecuentemente asociada a giardiasis, la que observaron en 28 de los 141 (19.9%) niños parasitados estudiados y en ninguno de los 300 que integraron el grupo control.⁵⁵

La lesión en “sal y pimienta”, que también ha sido descrita en el curso de otras enfermedades,⁶²⁻⁶³ típicamente se caracteriza por zonas de puntos hiperpigmentados, o de color normal, sobre una retina amarillo rosada, más pálida.⁵⁵⁻⁶² En los casos de pacientes de giardiasis, la hiperpigmentación se localiza más frecuentemente en el polo posterior de la retina, a lo largo de los vasos sanguíneos mayores.⁶² Se considera que estas lesiones se producen por daño a, o muerte de, células del epitelio pigmentado (lo que daría lugar a las áreas más pálidas), con la liberación de gránulos de pigmentos que migran a las capas más profunda de la retina (lo que produciría los puntos más oscuros).⁶²

Los mecanismos que darían lugar a las manifestaciones oculares que han sido asociadas a giardiasis no son conocidos. Comprobada la ausencia de *G. lamblia* en las lesiones, se han invocado mecanismos inmunológicos para justificarlas. De manera particular, y basado en el hallazgo de altos títulos de

inmunocomplejos circulantes en pacientes de giardiasis con complicaciones oculares,⁶⁴ se ha especulado con que las lesiones serían producidas por un mecanismo de hipersensibilidad tipo III.⁵⁵

Manifestaciones bucales

Pocos artículos, la mayoría de ellos de autores cubanos, describen asociaciones entre manifestaciones bucales y giardiasis.⁶⁵⁻⁶⁷ Aftas, glositis y queilitis son las lesiones encontradas con mayor frecuencia.⁶⁶⁻⁶⁷ En ninguno de los trabajos citados se compara la frecuencia de las mencionadas lesiones en grupos de personas padeciendo de giardiasis y en grupos controles de personas sanas. No obstante, en uno de ellos sí se demuestra la desaparición de las manifestaciones cutáneas en la mayoría de los pacientes después del tratamiento anti-giardiasis.⁶⁶

Apenas se ha publicado en relación con los mecanismos, por los cuales la infección por *G. lamblia* daría lugar a manifestaciones bucales. Sobre una base completamente especulativa, se ha considerado que la glositis observada con frecuencia en pacientes de giardiasis obedece al déficit de vitaminas, minerales y otros nutrientes consecuencia de la mala absorción intestinal que los caracteriza.⁶⁶ A favor de esta consideración podemos agregar que, hace más de 20 años, DeVizia encontró déficit de hierro en sus pacientes de giardiasis, lo cual es una causa muy frecuente de glositis.⁶⁸

Manifestaciones articulares

La infección por *G. lamblia* ha sido asociada a cuadros de artritis reactiva (sinovitis aséptica que se desarrolla después de una infección distante).⁶⁹⁻⁷¹ Como en otros casos de vínculos entre infecciones bacterianas y artritis reactiva, se ha especulado con que el mecanismo de esta asociación podría ser el desarrollo de respuestas inmunitarias a antígenos de giardias que reaccionarían cruzadamente con antígenos articulares; es decir, las lesiones se producirían por un mecanismo de hipersensibilidad tipo II.⁶⁹⁻⁷² Sin embargo, nosotros consideramos que la asociación entre infección por *G. lamblia* y artritis reactiva también podría ser indirecta. Veamos:

Existen evidencias que demuestran, y explican, la asociación directa de la enfermedad de Whipple, afección multisistema causada por la infección por

Tropheryma whipplei, con artritis reactiva.⁷²⁻⁷³ Más de 90% de las personas que padecen esta dolencia aquejan manifestaciones articulares⁷⁴ Paralelamente, ha sido rigurosamente demostrada, y en muchos aspectos explicada, la asociación directa entre enfermedad de Whipple y giardiasis.^{72,74-75} En nuestra opinión, no existiendo evidencias experimentales que expliquen la asociación directa entre giardiasis y artritis reactiva, el vínculo entre ellas podría estar mediado indirectamente por la asociación de ambas con la enfermedad de Whipple.

CONCLUSIONES

Los informes de localizaciones extraintestinales de *G. lamblia* son escasos.^{20,21} Sin embargo, como hemos descrito en los acápites precedentes, los reportes de lesiones en órganos y tejidos distantes asociadas a esta parasitosis son frecuentes.²¹ Estos elementos, aparentemente contradictorios, permiten inferir que las manifestaciones extraintestinales de la giardiasis, las que realmente existen, no se producen por la acción directa del parásito.

Muy variadas son las lesiones asociadas a giardiasis descritas en la literatura revisada. De todas ellas, la urticaria y el angiedema, la lesión en “sal y pimienta” del epitelio pigmentado de la retina, la glositis y la artritis reactiva son las más rigurosamente demostradas. En relación con las restantes, estudios adicionales, con el empleo de diseños e instrumentación adecuados, deben demostrar hasta qué punto no son un mito.

Por las dificultades que hacen muy difícil su estudio, sobre los mecanismos que median entre infección por *G. lamblia* y las lesiones asociadas existe mucha especulación. La información acumulada, aunque insuficiente aún, permite asegurar con bastante certeza que las lesiones urticarianas son producidas por un mecanismo de hipersensibilidad tipo I, en el que el daño hístico se desarrollaría por degranulación de mastocitos próximos a la superficie cutánea en presencia de anticuerpos IgE en interacción con antígenos, posiblemente provenientes de lumen intestinal.

En perspectivas, además de la continuación de las investigaciones que confirmen y expliquen la existencia de las asociaciones citadas, se hace necesario incursionar en la exploración de los conocimientos, percepciones y prácticas de los médicos relacionados con el diagnóstico, tratamiento y control de la giardiasis en nuestra red de salud. Ello es así, sobre todo, si tenemos en cuenta lo expresado anteriormente acerca de que en nuestra red de salud se ha hecho habitual el diagnóstico de giardiasis a pacientes con lesiones dermatológicas de naturaleza muy variada y de causa no conocida, muchas veces sin el hallazgo del protozoo en sus heces o en el fluido duodenal correspondiente.

Esa exploración nos podría alertar sobre la necesidad de revisar nuestra estrategia de respuesta médica al problema representado por la infección por giardias y, al mismo tiempo, de reorganizar y actualizar nuestro sistema de creencias en relación con esta parasitosis, si no queremos indicar medicamentos contra el parásito de manera indiscriminada y, en muchos casos, dilatar el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad que realmente afecta al paciente.

ABSTRACT: Extra intestinal manifestations of Giardia Infection. Among myth and reality.

The purpose of this paper is to go through the literature to review what is published in connection with the association among giardia lamblia infection and extra intestinal manifestations of the disease and the mechanisms which intervene in producing such distant lesions taking in consideration the location of the parasite.

Of all the lesions associated to the parasite, rash, angioedema, salt and pepper lesions in the pigments epithelium of the retina, glossitis and reactive arthritis are the most rigorously long-established. Regarding others, experimental studies must be carried out to ascertain to which point they are a myth or not.

In perspective, besides all the tests that are needed to confirmed the quoted associations, it is necessary to explore the knowledge, perception and practice

of doctors related to the diagnosis, prevention and control of the giardia infection. In our Health Care System is very common to find a giardia infection diagnosis in the case of a dermatological infection of unknown origin, most of the times without the findings of the parasite in neither faeces nor bile.

Key words: Giardia infection, extra intestinal manifestations, dermatological lesions.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- Homan WL, Mank TG. Human giardiasis genotype linked differences in clinical symptomatology. Intern J Parasitol. 31:822–6; 2001.
- 2- Read C, Walters J, Robertson ID, Thompson, RC. Correlation between genotype of *Giardia duodenalis* and diarrhoea. Intern J Parasitol. 32:229–31;2002.
- 3- Adam RD. Biology of *Giardia lamblia*: Clin Microbiol Rev. 14:447-475; 2001.
- 4- Gardner, T. B. Hill, D. R. Treatment of Giardiasis: Clin Microbiol Rev. 14:105-45;2001.
- 5- Roxström-Lindquist K, Palm D, Reinier D, Ringqvist E, Svärd SG. *Giardia* immunity – an update. Trends in Parasitol. 22:26-31;2006.
- 6- Ali SA, Hill DR: *Giardia intestinalis*. Curr Opin Infect Dis. 16: 453-60; 2006.
- 7- Lane S, Lloyd D. Current trends in research into the waterborne parasite *Giardia*. Crit Rev Microbiol. 28:123-47; 2002.
- 8- Flanagan PA. *Giardia*– diagnosis, clinical course and epidemiology. A review. Epidemiol Infect.109:1-22; 1992.

9- Kulda J, Nohynkova E. Flagellates of the human intestine and of intestines of other species. In Kreier JP, ed. Protozoa of veterinary and medical interest. Academic Press, Inc., New York, NY: 1978, p. 69-104.

10- WHO Expert Committee. Intestinal protozoan and helminthic infections. WHO Tech Rep Ser. 58: 666–71; 1981.

11- Jiménez JC, Fontaine J, Grzych JM, Dei-Cas E, Capron M. Systemic and mucosal responses to oral administration of excretory and secretory antigens from *Giardia intestinalis*. Clin Diagn Lab Immunol. 11:152-60; 2004.

12- Meyers JD, Kuharic HA, Holmes KK. *Giardia lamblia* infection in homosexual men. Br J Vener Dis. 53:54-5; 1977.

13- Keystone JS, Kraiden S, Warren MR. Person-to person transmission of *Giardia lamblia* in day-care nurseries. Can Med Assoc J. 119:241–8; 1978.

14- Aggarwal A, Nash TE. Comparison of two antigenically distinct *Giardia lamblia* isolates in gerbils. Am J Trop Med Hyg. 36:325–32; 1987.

15- Nash TE, Herrington DA, Losonsky GA, Levine MM. Experimental human infections with *Giardia lamblia*. J Infect Dis. 156:974–84; 1987.

16- Fauber, G. Immune response to *Giardia duodenalis*: Clin Microbiol Rev. 13:35-54; 2000.

17- Hill DR. Giardiasis: Issues in management and treatment. Infect Dis Clin North Am. 7:503–25; 1993.

18- Wolfe MS. Giardiasis. Clin Microbiol Rev. 5:93–100; 1992.

19- Wolfe MS. Clinical symptoms and diagnosis by traditional methods. In Meyer EA ed. Giardiasis. Elsevier Publishing Co. New York, NY: 175–85; 1990.

- 20- Goldstein F, Thornton JJ, Szildowski T. Biliary tract dysfunction in giardiasis. *Am J Dig Dis.* 23: 559-60; 1978.
- 21- Meyers DJ, Kuharic HA, Holmes KK. *Giardia lamblia* infection in homosexual men. *Br J Vener Dis.* 53: 54-5; 1977.
- 22- Pietrzak A, Chodorowska G, Urban J, Bogucka V, Dybiec E. Cutaneous manifestation of giardiasis - case report. *Ann Agric Environ Med.* 12:299–303; 2005.
- 23- Webster BH. Human infection with *Giardia lamblia*. *Dig Dis Sci.* 3:64-71; 1958.
- 24- Chirila M, Panaitescu D, Capraru T. Frequency of *Giardia lamblia* in certain allergic syndromes. *Med Intern.* 19:367-72;1981.
- 25- Hamrick HJ, Moore GW. Giardiasis causing urticaria in child. *Am J Dis Child.* 137:761-3; 1983.
- 26- Clyne CA, Bliopoulos GM. Fever and urticaria in acute giardiasis. *Arch Intern Med.* 139:939-40; 1989.
- 27- Kennou MF, Jenayah S, Rekhis M. Skin manifestations of giardiasis.
- 28- Carpintero IS, Vázquez -Doval FJ, Cutaneous lesions in giardiasis. Report of two cases. *British Journal of Dermatology.* 139:152–69; 1998.
- 29- Strickland GT. Giardiasis. In Hunter GE, Strickland GT eds. *Hunter's Tropical Medicine.* WB Saunders. Philadelphia, Pa. 41-7; 1991.
- 30- Giordano N, Fioravanti A, Mariani A, Marcolongo R. Erythema nodosum and *Giardia intestinalis*. *Clin Rheumatol.* 4:481-3; 1985.

- 31- Harries AD, Taylor J. Erythema nodosum associated with invasive amoebiasis and giardiasis. *Br J Dermatol.* 114:394; 1986.
- 32- McKnight J, Tietze PE. Dermatologic manifestations of giardiasis. *J Am Board Fam Pract.* 5:425-8; 1992.
- 33- Cannone D, Dubost-Brama A, Segard M, Piette F, Delaporte E. Well's syndrome associated with recurrent giardiasis. *Br J Dermatol.* 143:425-7; 2000.
- 34- Pietrzak A, Chodorowska G, Lecewicz- Torun B, Urban J. Granuloma annulare-like cutaneous lesions in giardiasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 17:311;2003.
- 35- Goobar JP. Joint symptoms in giardiasis (Letter). *Lancet.* 1010–1; 1977.
- 36- Spaulding HS Jr. Pruritus without urticaria in acute giardiasis (Letter). *AM Allergy.* 65:161; 1990.
- 37- Pasricha JS, Pasricha A, Prakash O. Role of gastrointestinal parasites in urticaria. *Ann Allergy.* 30:348-51; 1972.
- 38- Pasricha JS, Kanwar AJ. Survey of causes of urticaria. *Ind J Dermatol Venereol Leprol.* 45:6-12;1979.
- 39- Srabani G, Kanwar AJ, Sandipan D, Kaur S. Role of gastrointestinal parasites in urticaria: *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 59(3): 117-9; 1993.
- 40- Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG. Urticaria and angioedema: a review of 554 patients. *Br J Dermatol.* 81:488-97;1969.
- 41- Muguercia RJL, González ARA, Hernández García LMH, Lamadrid RPL. Giardiasis: estudio de las afecciones cutáneas en una serie de 30 pacientes con la enfermedad. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 13:6;1997.

42- Khan IA, Khan MA. Urticaria and Enteric Parasitosis: an agonizing condition. Med Channel. 5:25-8;1999.

43- Neno ffP, Domula E, Willing U, Herrmann J. *Giardia lamblia*-cause of urticaria and pruritus or accidental association? Hautarzt. 57:518-22;2006.

44- Champion RH. Urticaria. Then and now. Br J Dermatol. 19:427-36;1988.

45- Mahmoud MS, Salem AA, Rifaat MM. Human giardiasis as an etiology of skin allergy: the role of adhesion molecules and interleukin-6. J Egypt Soc Parasitol . 34:723-37; 2004.

46- Ratka P, Sloboda T: Skin changes in lambliasis. Preliminary report. Przegł Dermatol.71: 437-41;1984.

47- Plisiak R, Prokopowicz D, Grzeszczuk A, Wiercinska A. Delayed- type hypersensitivity skin reaction estimated with Multitest CMI in humans giardiasis: Roczn Akad Med Białymst. 41:239-44; 1996.

48- Barraquer I. Sur la coincidence de la lambliaose et de certains lesions du fond de l'oeil. Bull Soc Pathol Exot. 31:55–8;1938.

49- Carrol ME, Anast BP, Birch CL. Giardiasis and uveitis. Arch Ophthalmol. 65:775–8 ;1961.

50- Djabri SE, Diallinas N. L'importance de la lambliaose comme facteur etiologique dans le chorioretinite centrale sereuse. Ophthalmologica. 147:264–72; 1964.

51- Knox DL, King J. Retinal arteritis, iridocyclitis and giardiasis. Ophthalmology 89:1303–8;1982.

52- Druault Toufesco N. Les lésions maculaires en rapport avec le parasite intestinaux. Bull Soc Fr Ophtal. 73:145–51 ;1960.

53- Collier M, Adias L. Lamblase et èmorrhagie du vitrè. Bull Soc Med Pau. 43:133–9;1961.

54- Pettoello-Mantovani M, Giardino I, Magli A, di Martino L, Guandalini S. Intestinal giardiasis associated with ophthalmologic changes. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 11:196–200;1990.

55- Corsi A, Nucci C, Knafelz D, Bulgarini D, Di Iorio L, Polito A, De Risi F, Ardenti F, Paone F M. Ocular changes associated with *Giardia lamblia* infection in children. Br J Ophthalmol. 82:59–62;1998.

56- Klotz S, Penn C, Negvesky G, Butrus S. Fungal and parasitic infections of the eye. Clin Microbiol Rev. 23: 662–85;2000.

57- Carrol ME, Anast BP, Birch CL. Giardiasis and uveitis. Arch Ophthalmol 65:775–8 ;1961.

58- Djabri SE, Diallinas N. L'importance de la lamblase comme facteur etiologique dans le chorioretinite centrale sèreuse. Ophthalmologica. 147: 264–72 ; 1964.

59- Druault Toufesco N. Les lèsions maculaires en rapport avec le parasite intestinaux. Bull Soc Fr Ophtal. 73:145–51 ;1960.

60- Collier M, Adias L. Lamblase et èmorrhagie du vitrè. Bull Soc Med Pau.; 43: 133–9;1961.

61- Pettoello M, Giardino I, Magli A, Di Martino L, Guandalini S. Intestinal giardiasis associated with ophthalmologic changes. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 11: 196–200;1990.

62- Duke-Elder S. Disease of the retina. In: Duke-Elder S, Dobree JH, eds. System of ophthalmology. London: Henry Kimpton. 260–533;1967.

63- Bec P, Ravault M, Arnè JL, Trepsat C. Changes in the fundus periphery due to toxic substances. In: The fundus periphery. New York: Masson. 418–23;1980.

64- Wania JH. The eye and intestinal parasitic diseases. In: Shimizu K, ed. Current aspects in ophthalmology. Amsterdam: Elsevier Science. 1–7;1992.

65- Quintana JC. Manifestaciones clínicas bucales detectadas en pacientes con giardiasis. Rev Cubana Estomatol. 34: 83-7;1997.

66- Larrea A. Manifestaciones clínicas bucales en pacientes con giardiasis y amebiasis. Gac odontol. 3: 31-3;2002.

67- Collazo L, Sotto A, García T, Borbolla E, Rodríguez C. Estomatitis aftosa recurrente y su posible relación con el parasitismo causado por *Giardia lamblia*. Rev Cubana Estomatol . 25: 73-7;1988.

68- De Vizia B. Iron malabsorption in giardiasis. J Pediatric. 22: 75-8;1985.

69- Porras O. Dolor articular en la niñez. Rev Méd Hosp Nac Niños 1999;34:7

70- Tupchong M, Simor A, Dewar C. Beaver fever-a rare cause of reactive arthritis. J Rheumatol. 26:2701-2;1999.

71- Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza LR. HLA-B27-Associated Reactive Arthritis: Pathogenetic and Clinical Considerations. Clin Microbiol Rev. 17: 348–69;2004.

72- Sibilía J, Limbach F-X. Reactive arthritis or chronic infectious arthritis? Ann Rheum Dis. 61:580-7; 2002.

73- Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's Disease. N Engl J Med. 356: 55-66;2007.

74- Gil JA, Gil P, Duque A, Mayor JL. Asociación de enfermedad de Whipple e infección por *Giardia Lamblia*. Rev Esp Enferm Dig. 97:521-6;2005.

75- Fenollar F, Lepidi H, Gérolami R, Drancourt M, Raoult D. Whipple Disease Associated with Giardiasis. JID. 188:828-34;2003

ANEXO

Fig. A y B:

Paciente con manifestaciones urticarianas antes (A) y después (B) de tratamiento anti-giardiasis.



Fig. A.



Fig. B.