

Relato de Caso

Doença de whipple associada ao HIV – relato de caso

Whipple's disease associated with HIV – case report

Gabriel Canhete Machado¹, Juliana Vinadé Portela², Elza Cristina Miranda da Cunha Bueno³, Gustavo Gonzalez Real⁴, Felipe Silveira Martins Sartori⁵, Valéria Magalhães Jorge⁶

Machado GC, Portela JV, Bueno ECMC, Real GG, Sartori FSM, Jorge VM. Doença de whipple associada ao HIV – relato de caso / *Whipple's disease associated with HIV – case report*. Rev Med (São Paulo). 2024 mar.-abr.;103(2):e-219699.

RESUMO: Apesar da escassa literatura abordando o tema, a Doença de Whipple (DW) apresenta maior prevalência em pessoas com a imunidade comprometida, como acontece no HIV. Essa associação pode ser vista no presente caso, que faz relato do paciente de sexo masculino, meia idade, status sorológico positivo para HIV com uso irregular de terapia antirretroviral (TARV) que apresentou sintomas de diarreia e malabsorção durante internação hospitalar prévia para tratamento de pneumotórax. Em biópsia do intestino delgado, via endoscopia digestiva alta, o diagnóstico de infecção por *Tropheryma whipplei* foi possível através de exame imuno-histoquímico para ácido periódico-Shiff (PAS) com evidências de macrófagos espumosos com citoplasma rico em grânulos PAS positivos. A conduta médica foi o tratamento empírico para colite pseudomembranosa que incluiu associação de Meropenem, Vancomicina e Metronidazol. Com a melhora do quadro clínico de malabsorção e diminuição dos episódios diarreicos o paciente obteve alta hospitalar. Ainda subdiagnosticado em pessoas vivendo com HIV, a DW deve ser considerada no surgimento de sintomatologia compatível, pois quando tratada a tempo o prognóstico da doença costuma ser favorável

PALAVRAS-CHAVE: HIV; Doença de Whipple; Enteropatia por HIV; Infecções Oportunistas Relacionadas com a AIDS.

ABSTRACT: Despite the lack of literature discussing the topic, the Whipple's Disease (WD) presents higher prevalence in people with compromised immunity, as it happens in HIV. This association can be seen in the current case, which reports a male patient, middle-aged, positive serologic status for HIV with irregular use of antiretroviral therapy (ART) who presented symptoms of diarrhea and malabsorption during a previous hospitalization for pneumothorax treatment. In a biopsy of the small intestine, by upper gastrointestinal endoscopy, the diagnosis of *Tropheryma whipplei* infection was possible through immunohistochemical examination for periodic-Shiff acid (PSA), with evidence of foamy macrophages with cytoplasm rich in PSA positive granules. The medical conduct was the empirical treatment for pseudomembranous colitis, which includes association of Meropenem, Vancomycin and Metronidazole. With the improvement of the clinical of malabsorption and the decrease of diarrheal episodes the patient got hospital discharge. Yet underdiagnosed in people living with HIV, the WD should be considered in the arise of compatible symptoms, because when treated on time the prognosis of the disease is usually favorable.

KEY WORDS: HIV; Whipple's Disease; HIV Enteropathy; AIDS-Related Opportunistic Infections.

¹. Estudante de Medicina - Universidade Federal de Pelotas, Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil - gabrielcanhete@hotmail.com - <https://orcid.org/0000-0002-9681-322X>

². Estudante de Medicina - Universidade Federal de Pelotas, Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil - juliana1vp@gmail.com - <https://orcid.org/0000-0001-9094-8564>

³. Médica Gastroenterologista, Doutora em Saúde e Comportamento pela Universidade Católica de Pelotas, Professora Adjunta da Universidade Federal de Pelotas no Departamento de Clínica Médica - ecmirandacunha@gmail.com - <https://orcid.org/0000-0003-1671-4967>

⁴. Médico Gastroenterologista e Endoscopista, Mestre em Saúde e Comportamento - Universidade Federal de Pelotas, Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil - gustavo.real@ebserh.gov.br - <https://orcid.org/0000-0003-0241-8331>

⁵. Médico Gastroenterologista - Universidade Federal de Pelotas, Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil - f_sartori22@hotmail.com - <https://orcid.org/0000-0001-5000-5473>

⁶. Médica Patologista, Doutora em Saúde e Comportamento Universidade Federal de Pelotas, Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil - valmj@terra.com.br - <https://orcid.org/0000-0003-3152-6847>

Endereço para correspondência: Gabriel Canhete Machado, Rua Marcílio Dias, 939, Centro, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, CEP 96020-480.

INTRODUÇÃO

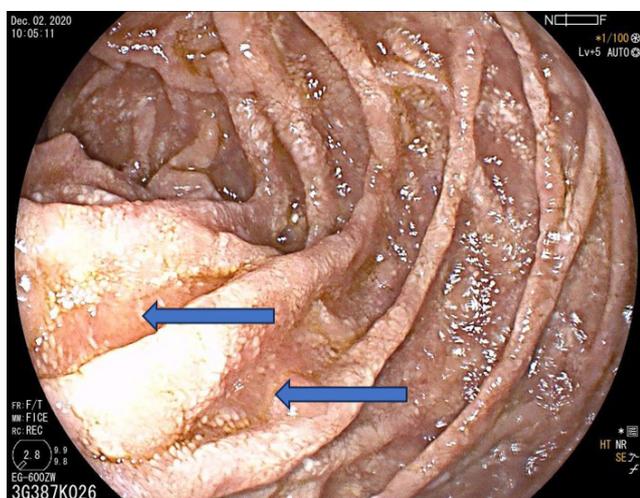
Causada por infecção pela bactéria gram-positiva *Tropheryma whipplei*, a Doença de Whipple (DW) apresenta sintomas como perda de peso, diarreia e malabsorção pois costuma afetar o intestino delgado¹. Por ser uma ameaça sistêmica, não é incomum infectar coração, pulmões e cérebro². Caso não tratada, existe possibilidade de piora progressiva da doença e morte.² Há suspeitas de que pode ser causada por pré-disposições imunológicas genéticas ou adquiridas, como a síndrome da imunodeficiência humana adquirida (AIDS) que age através da imunossupressão pela baixa contagem de Linfócitos-T CD4+, já que o vírus utiliza da alteração do DNA destas células para se multiplicar e continuar se disseminando³. A associação da DW com o HIV ainda carece de literatura, em busca através dos principais portais de acesso a artigos científicos às palavras-chaves “whipple” e “hiv” em conjunto trouxeram apenas cinco resultados relevantes a esse estudo, destes, 4 outros relatos de caso⁹⁻¹² e 1 estudo transversal em Ghana⁵.

RELATO

Apresentamos o caso de pessoa vivendo com HIV, com diagnóstico para a infecção pelo vírus há quatro anos, do sexo masculino, com 48 anos de idade, peso de 75 quilogramas, caucasiano, em manifestação de AIDS e tratamento antirretroviral desregado com Lamivudina, Tenofovir e Efavirenz combinados. Além disso, notou-se em seus exames uma carga viral de 1.890.685 cópias e uma contagem de linfócitos T CD4+ de 17 céls/mm³. O paciente apresentou quadro de perda de ponderal, febre, dor abdominal, malabsorção e diarreia aquosa sem presença de muco ou pus chegando a 10 episódios ao dia que persistiu por um mês durante internação hospitalar para tratamento de um pneumotórax à direita.

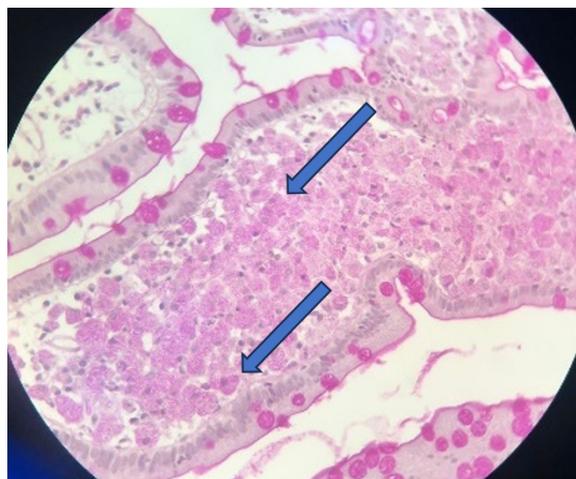
Na investigação clínica, durante exame de endoscopia digestiva alta, já era possível observar grandes áreas de deterioração das vilosidades da mucosa duodenal, característica compatível com a manifestação da DW (Figura 1).

Figura 1 - Áreas de deterioração das vilosidades da mucosa duodenal



Coletada biópsia duodenal para realização de exame anatomopatológico e análise imunohistoquímica, a histologia analisada apontou como típica da infecção por *T. whipplei*. Em conjunto, a coloração positiva ao ácido periódico-Shiff na imunohistoquímica (Figura 2), padrão ouro para a confirmação da doença⁴, fechou o diagnóstico para DW.

Figura 2 - Macrófagos com citoplasmas ricos em grânulos PAS positivos



Com a confirmação do quadro no décimo primeiro dia de internação, se iniciou tratamento empírico para colite pseudomembranosa (uma semana de Metronidazol 1500mg/dia + Meropenem 500mg/dia por 30 dias + Vancomicina 500mg/dia por 30 dias) que resultou em melhora clínica, radiológica e redução no número de evacuações para no máximo duas vezes ao dia, culminando em sua alta hospitalar após 47 dias institucionalizado, com o uso profilático de Sulfametoxazol associado a Trimetoprima por via oral durante um ano. Em seguimento de acompanhamento ambulatorial multidisciplinar e especializado, houve melhora significativa da carga viral para 474.829 cópias, porém contagem de linfócitos T CD4 estabilizaram-se em 20 céls/mm³ e seu peso manteve-se em 70 quilogramas nos seis meses pós-alta.

DISCUSSÃO

Apesar da infecção pela *T. whipplei* ser vastamente conhecida e tratável, sua associação ao HIV ainda é pouco conhecida e descrita na literatura. Estudo realizado em Ghana, na região Ashanti pelo Departamento de Medicina da Universidade de Ciências e Tecnologias de Kwame Nkrumah, entre novembro de 2011 e novembro de 2012 comparou a incidência da DW entre pessoas vivendo com HIV (PVHIV) e pessoas não infectadas pelo HIV. O resultado trouxe luz a necessidade de rastreamento da DW em PVHIV pois observou maior suscetibilidade destes à infecção pela bactéria causadora da DW. A prevalência da DW foi mais que o dobro em PVHIV, de 5,85% contra 2,08% em pessoas com estado sorológico negativo para HIV. O panorama se fez ainda mais preocupante ao considerar comorbidades associadas, pois a prevalência de DW chegou a 12,31% em PVHIV obesos⁵.

A fisiopatologia da DW ainda não foi claramente reportada, no entanto a pesquisa citada é importante pois define parâmetros na epidemiologia da doença e na prevenção de sua infecção ativa, como é na maior predisposição da DW em casos específicos, como das PVHIV e a obesidade, ou em padrões mais brandos, sejam geográficos ou assistenciais.

Sob essa ótica, o que se entende quanto ao processo patofisiológico na infecção do intestino delgado, é que após a exposição aos macrófagos espumosos da lâmina própria do tecido mucoso entérico ao *T. whipplei*, essas células fagocitam a bactéria, e influenciam a liberação de fatores de ativação da resposta imunológica do hospedeiro, as quais tem potencial de gerar inflamação local⁶. Esse processo inflamatório induzido pela infecção destrói as vilosidades e microvilosidades intestinais, habitualmente a nível jejunoileal⁷, corroborando com os sintomas mais frequentes da doença como malabsorção, diarreia e perda de peso⁸.

O diagnóstico se dá através de biópsia da mucosa intestinal, associado ao exame de imuno-histoquímica com

PAS. O resultado é positivo quando se pode observar na lâmina macrófagos com citoplasmas ricos em grânulos PAS+ devido ao grande infiltrado bacteriano⁹. Manifestações cardíacas, pulmonares e nervosas são possíveis e devem ser consideradas na conduta clínica¹⁰. Vale ressaltar que a dificuldade em seguir a TARV pode levar a um quadro de imuno comprometimento severo causado pelo HIV, tornando o paciente ainda mais suscetível ao desenvolvimento da DW¹¹⁻¹².

CONCLUSÃO

Salienta a importância de questionar se sintomas como perda de peso, diarreia e malabsorção aliados à contagem de linfócitos T CD4 com valores menores de 200 céls/mm³ em PVHIV¹³ podem estar relacionados DW. Assim, é relevante o encaminhamento para diagnóstico diferencial por endoscopia digestiva alta com biópsia do intestino delgado e análise imuno-histoquímica.

FINANCIAMENTO: Exames realizados durante a internação hospitalar do paciente foram financiados pelo Hospital Escola da UFPel - EBSEH. O estudo imunohistoquímico necessário para a conclusão do relato foi analisado e laudado sem incentivo financeiro pela Doutora-patologista Valéria Magalhães Jorge e o Centro de Anatomia Patológica de Pelotas. Despesas com transporte de material patológico foram financiadas pela Doutora Elza Cristina Miranda da Cunha Bueno.

Agradecimento: Ao Hospital Escola da UFPel pela sua estrutura de aprendizado acadêmico aliado à prática clínica, que, em um ambiente de estudo integrativo, condiciona o estudante a produção de pensamento crítico através de análises do dia-a-dia. Ao Centro de Anatomia Patológica de Pelotas e a Doutora Valéria Magalhães pela realização de estudo imunohistoquímico pró-bono. À Doutora Elza da Cunha Bueno pelo incentivo e auxílio à produção deste relato mesmo com tantos obstáculos encontrados no caminho até sua conclusão.

Contribuições: Gabriel Canhete Machado – Autor principal, tradução, revisão bibliográfica. Juliana Vinadé Portela – Tradução. Elza Cristina Miranda da Cunha Bueno – Orientadora, tradução, revisão bibliográfica. Gustavo Gonzalez Real – Realização de endoscopia digestiva alta. Felipe Silveira Martins Sartori – Realização de endoscopia digestiva alta. Valéria Magalhães Jorge – Realização do exame anatomopatológico com análise imunohistoquímica.

REFERÊNCIAS

1. Fuerle G. Doença de Whipple. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PT&Expert=3452.
2. Atenodoro JR, Ruiz R. Doença de Whipple. <https://www.msdsmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-digestivos/m%C3%A1-absor%C3%A7%C3%A3o/doen%C3%A7a-de-whipple>.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. <http://www.aids.gov.br/pt-br/faq/17-como-que-o-hiv-age-na-gente>.
4. Hujoel IA, Johnson DH, Lebowitz B, Leffler D, Kupfer S, Wu TT, Murray JA, Rubio-Tapia A. Tropheryma whipplei Infection (Whipple Disease) in the USA. *Dig Dis Sci*. 2019;64(1):213-223. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5033-4>.
5. Eberhardt KA, Sarfo FS, Klupp EM, Dompok A, Di Cristanziano V, Osei Kuffour E, et al. Intestinal Colonization with *Tropheryma whipplei* - Clinical and Immunological Implications for HIV Positive Adults in Ghana. *Microorganisms* 2021;9(8): 1781. Doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9081781>.
6. Dolmans RA, Boel CH, Lacle MM, Kusters JG. Clinical Manifestations, Treatment, and Diagnosis of Tropheryma whipplei Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(2):529-55. Doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.00033-16>.
7. Antunes C, Singhal M. Johns Hopkins Hospital. Whipple Disease. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441937/>.
8. Marins TM, Silva LHV, Ferraz AR Doença de Whipple. *Rev Eletr Acervo Médico*. 23(1):e11704. Doi: <https://doi.org/10.25248/reamed.e11704.2023>
9. Rocha HC, Martins WRM, Carvalho MR, Amaral LM. Manifestações clínicas e diagnóstico da doença de whipple: relato de caso. *Rev Med Minas Gerais* 2015; 25(2): 296-300. Doi: <https://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20150051>.
10. Silva M, Bagança I, Parreira M, Pedrosa E, Miranda C. Doença de

- Whipple – um caso. Med Interna. 2002;87(9):2. https://www.spmi.pt/revista/vol09/v09_n2_Whipple.pdf.
11. Khrais A, Han B, Ramasamy D, Kumar S. Whipple’s Disease (WD) Without Arthropathy in an Immunocompromised Patient. Cureus 14(11): e31659. Doi: <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.31659>
12. Duani H, Silva BR, Thomazi OB, Arantes FE, Azevedo LB, Moreira CM, et al. Doença de Whipple em paciente HIV positive. <http://www.sbmt.org.br/medtrop2016/wp-content/uploads/2016/11/9807-Doenc%CC%A7a-de-Whipple-em-paciente-HIV-positivo.pdf>.
13. LAB REDE, Acessoria Científica. HIV – Carga Viral. http://www.proexame.com.br/painel/informativos/images/NDE=/Lab.com%20_%20CARGA%20VIRAL%20HIV%201_fev_2016.pdf.

Recebido: 05.01.2024

Aceito: 30.04.2024