

Tripla infecção com HTLV-1, leishmaniose visceral e strongiloidíase complicada por pancreatite aguda

Triple infection with HTLV-1, visceral leishmaniasis and strongyloidiasis complicated by acute pancreatitis

LAURA VILAR GUEDES,¹ ARTHUR IVAN NOBRE OLIVEIRA,² ANA LUIZA VILAR GUEDES,³ SANDRA REGINA CASTRO SOARES,⁴ AYTAN MIRANDA SIPAHI⁵
(1° COLOCADO DO PRÊMIO JOVEM GASTRO 2015 – SBAD – CURITIBA)

RESUMO

Introdução: A strongiloidíase tem grande importância médica devido à capacidade de o *Strongyloides stercoralis* completar seu ciclo de vida no homem e gerar a síndrome de hiperinfecção principalmente em imunocomprometidos. Devido à dificuldade em estruturar a resposta Th2, os pacientes infectados com o Vírus Linfotrópico de Células T Humanas Tipo 1 (HTLV-1) têm maior tendência a apresentar infecção maciça. A leishmaniose visceral, doença relevante em países em desenvolvimento, causa alterações imunológicas semelhantes porém há poucos relatos de suscetibilidade específica ao *Strongyloides stercoralis* nos infectados por *Leishmania sp.*. O presente trabalho tem objetivo de relatar um caso de coinfeção HTLV e calazar, que apresentou-se como pancreatite aguda e enteropatia perdedora de proteínas secundárias à strongiloidíase maciça. **Relato de caso:** Trata-se de um paciente de 34 anos com história de leishmaniose prévia que deu entrada no nosso Serviço com pancreatite aguda idiopática leve, além de história de diarreia crônica há um ano com anasarca e hipoalbuminemia associadas. Apresentou endoscopia digestiva alta com atrofia duodenal importante, tendo sido identificados *Strongyloides stercoralis* em biópsia, além de sorologia para HTLV positiva. Apresentou translocação bacteriana com sepse grave de foco abdominal, após início do tratamento com ivermectina, tendo posteriormente evoluído com melhora clínica importante e remissão dos sintomas. Fez investigação com punção de medula óssea, em que foram identificadas as formas amastigotas da leishmania. **Discussão e conclusão:** A presença de HTLV é um fator de risco para a síndrome de hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis*, tendo predisposto o paciente às manifestações graves e raras descritas. A identificação de leishmania na medula óssea, entretanto, é um fator de risco ainda pouco conhecido para strongiloidíase disseminada, porém com plausibilidade biológica por afetar o sistema imunológico do hospedeiro.

Unitermos: HTLV, Leishmania, Strongiloidíase Disseminada, Enteropatia Perdedora de Proteínas, Pancreatite Aguda.

SUMMARY

Introduction: Strongyloidiasis has great medical importance because of the ability of the *Strongyloides stercoralis* to complete its life cycle in man and cause hyperinfection syndrome especially in immunocompromised hosts. Because of the difficulty in triggering the response, Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infected patients has susceptibility for massive infection. Visceral leishmaniasis, a relevant disease in developing countries, causes similar immunological changes, but there are few reports of specific susceptibility to *Strongyloides stercoralis* on infected by *Leishmania sp.*. This study aimed to report a case of HTLV and kala azar coinfection, presenting as acute pancreatitis and protein losing enteropathy secondary to massive strongyloidiasis. **Case report:** A 34-year-old patient previously treated for leishmaniasis has presented at our service with idiopathic acute pancreatitis and chronic diarrhea for one year with anasarca and hypoalbuminemia. Upper endoscopy revealed duodenal atrophy in which biopsy identified *Strongyloides stercoralis*, and HTLV serology was positive. He presented with bacterial translocation and severe sepsis after first dose of ivermectin, but has clinical improvement and remission of symptoms afterwards. Bone marrow aspiration identified amastigote forms of Leishmania. **Discussion and Conclusion:** The presence of HTLV is a risk factor for *Strongyloides stercoralis* hyperinfection, and predisposed this patient to the serious and rare events described. The identification of Leishmania in bone marrow, however, is a poorly known risk factor for disseminated strongyloidiasis, but with biological plausibility because it affects the immune system of the host.

Keywords: HTLV, Leishmania, Disseminated Strongyloidiasis, Protein Losing Enteropathy, Acute Pancreatitis.

1. Residentes de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. **Endereço para correspondência:** Laura V. Guedes - Rua Alves Guimarães, 485 – apto. 121 - Edifício Luciana - São Paulo - SP - CEP 05410-000 **e-mail:** lauvig@hotmail.com. **Recebido em:** 23/10/2015. **Aprovado (Prêmio) em:** 23/10/2015.

INTRODUÇÃO

A estrongiloidíase é uma doença parasitária causada pelo nematódeo *Strongyloides stercoralis*, endêmico em regiões tropicais e subtropicais.¹ Destaca-se dentre as parasitoses intestinais por sua capacidade de completar o ciclo de vida inteiramente no homem, com risco de autoinfecção e desenvolvimento de formas mais graves da doença como a síndrome de hiperinfecção. Esse fenômeno é mais frequente em indivíduos predispostos por imunossupressão, com especial importância à associação com uso de corticoides, entre outros imunossupressores, além da relação com outras entidades clínicas coexistentes.^{1,2} A coinfeção com o Vírus Linfotrópico de Células T Humanas Tipo 1 (HTLV-1) é classicamente descrita como fator de risco para a forma disseminada da estrongiloidíase.³ A leishmaniose visceral, também chamada de calazar, por sua vez, é uma entidade raramente descrita em associação com essas formas graves de estrongiloidíase, apesar de a desregulação do sistema imune celular e a própria desnutrição conseguintes à doença poderem justificar complicações mais graves.^{4,5}

Este artigo apresenta um raro caso de paciente com coinfeção HTLV-1 e calazar que apresentou-se com estrongiloidíase, complicada com pancreatite aguda e enteropatia perdedora de proteínas.

RELATO DE CASO

Paciente de 34 anos, proveniente do interior da Bahia, previamente hígido, com história de tratamento prévio para leishmaniose aos 13 anos, queixava-se de diarreia crônica havia um ano, com fezes pastosas quatro a cinco vezes ao dia, sem produtos patológicos. Em associação, iniciou edema progressivo de membros inferiores, com aumento de volume abdominal e edema de face, havia dois meses da internação.

Foi admitido em nosso Serviço por dor abdominal aguda em epigastria irradiada para flancos. Hemograma normal (hemoglobina 13,1mg/dL), leucócitos 9750/mm³ com 430 eosinófilos), bilirrubinas totais 0,3mg/dL, tempo de protrombina 13,4 segundos (INR 0,95), amilase 201 mg/dL e lipase

435 mg/dL. Realizada Tomografia Computadorizada (TC) de abdome que evidenciou borramento e densificação da gordura peripancreática (figura 1A), além de sugerir processo inflamatório em alças de intestino delgado e linfadenopatia abdominal de até dois centímetros (figura 1B).

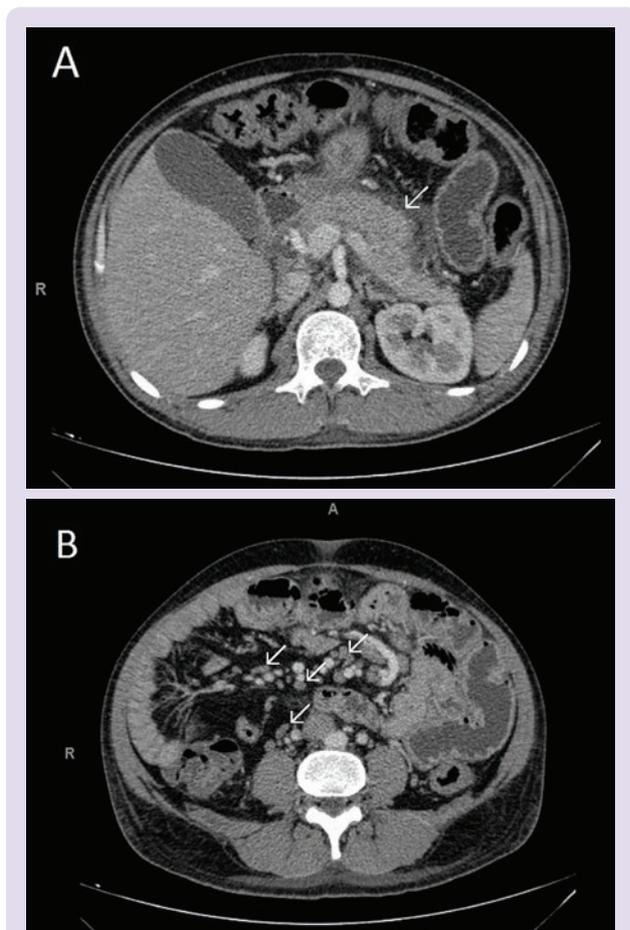


Figura 1. Tomografia Computadorizada de abdome do paciente, com evidência de: A) Borramento e densificação da gordura peripancreática, com acúmulos líquidos adjacentes, sem evidentes coleções associadas (seta branca); B) Distensão e espessamento difuso de alças entéricas, além de linfonodos abdominais proeminentes (periórticos, peripancreáticos e notadamente mesentéricos), medindo até dois centímetros (setas brancas).

Paciente foi diagnosticado com pancreatite aguda leve, cuja investigação etiológica não evidenciou colelitíase, hipertrigliceridemia, hipercalcemia, história de trauma, etilismo ou uso de medicações predisponentes. Recebeu alta após resolução do quadro agudo de dor para seguimento ambulatorial.

Após cerca de um mês, foi novamente internado por piora da diarreia e anasarca, além de piora significativa da dosagem de albumina sérica (0,8mg/dL). Durante investigação, foi biopsiado linfonodo inguinal (anatomopatológico compatível com reatividade sinusal linfo-histiocitária), solicitados microalbuminúria de 24 horas (3mg/24h), protoparasitológico de fezes em três amostras (negativas) e pesquisa de anticorpos anti-endomísio e anti-transglutaminase (negativas). Sorologia para HIV mostrou-se negativa, porém sorologia para HTLV-1 positiva. Endoscopia digestiva alta mostrou atrofia importante de duodeno (figura 2), tendo sido realizadas biópsias, em cujo anatomopatológico foram identificados numerosos parasitas compatíveis com o nemátode *Strongyloides stercoralis* (figura 3).

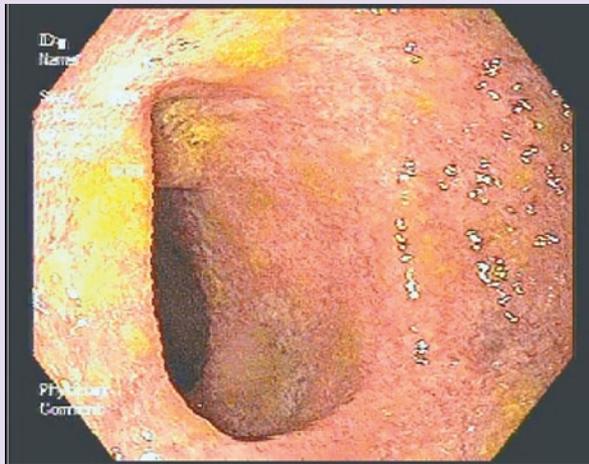


Figura 2. Endoscopia digestiva alta sugerindo atrofia duodenal intensa.

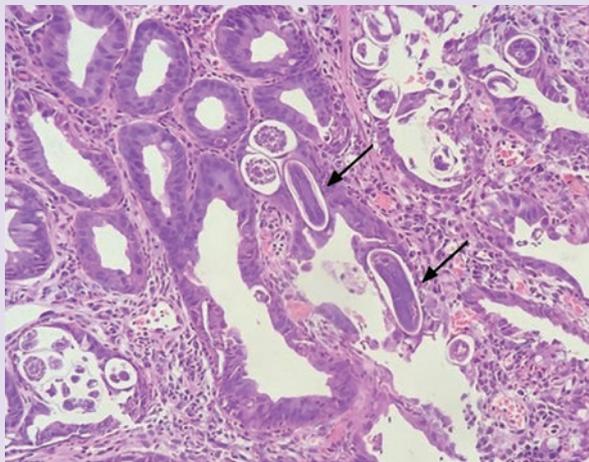


Figura 3. Anatomopatológico de segunda porção do duodeno, evidenciando numerosos parasitas em glândulas mononuclear e eosinofilia na lâmina própria, compatíveis com estrogiloidíase.

Após início do tratamento com ivermectina oral, o paciente apresentou febre e hipotensão revertida com hidratação venosa vigorosa, tendo sido isolado em hemocultura de sangue periférico o bacilo Gram negativo *Klebsiella pneumoniae*. Sob diagnóstico de infecção de corrente sanguínea provavelmente relacionada à translocação bacteriana intestinal, recebeu dez dias de antibioticoterapia intravenosa guiada por cultura e manteve tratamento com ivermectina por 14 dias, com melhora clínica e resolução da diarreia e da anasarca no período, com novo nível de albumina sérica de 3,1g/dL após 15 dias do fim do tratamento específico.

Diante da história de leishmaniose tratada prévia, foi realizada a punção de medula óssea com pesquisa do DNA de *Leishmania sp.* por reação em cadeia de polimerase (PCR) e pesquisa direta do protozoário em microscopia ótica, com resultado positivo para ambos (figura 4). Paciente foi então diagnosticado com calazar, tendo sido administrado tratamento intra-hospitalar com anfotericina B lipossomal por 5 dias, evoluindo estável, com remissão completa dos sintomas e do estado nutricional.

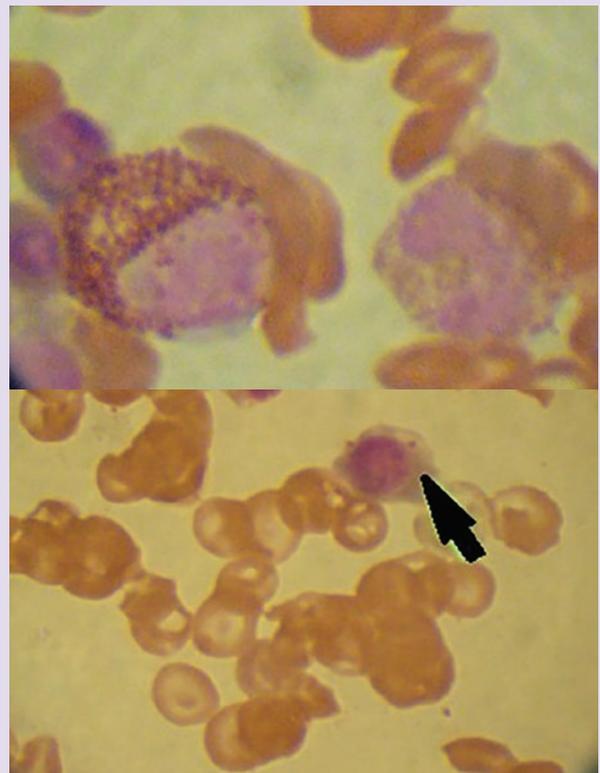


Figura 4. Lâmina de medula óssea sob coloração de Giemsa e Leishmann, evidenciando formas amastigotas de *Leishmania sp.* no interior de macrófagos.

DISCUSSÃO

A hiperinfecção é uma forma grave de apresentação da estrogiloidíase que classicamente se manifesta com a associação de sintomas gastrointestinais e pulmonares, mas que tem um amplo espectro clínico, podendo acometer, entre outros órgãos, pulmão, sistema nervoso central, fígado e coração.⁶

A capacidade de autoinfecção do *Strongyloides stercoralis* potencializa a disseminação maciça da forma filarioide pela corrente sanguínea e conseguinte acometimento de múltiplos órgãos.^{2,6} Para o diagnóstico, recomenda-se a coleta de, pelo menos, duas amostras de fezes com pesquisa de larvas rabdiformes ou teste sorológico (ELISA, imunofluorescência indireta ou pelo método LIPS - *Luciferase Immuno Precipitation System Assay*).

Caso os exames sejam negativos e se mantenha a suspeita clínica, recomenda-se a pesquisa de larvas em outros tecidos como o fluido duodenal ou o tratamento empírico. A eosinofilia é um achado comum, inclusive em casos assintomáticos; no entanto, a sua ausência não exclui o diagnóstico, uma vez que se espera eosinofilia em apenas cerca de 30% dos pacientes com hiperinfecção.⁷ O caso apresentado tem evidências de hiperinfecção e disseminação larvar do *Strongyloides stercoralis* (enteropatia perdedora de proteínas, pancreatite e translocação bacteriana), mesmo sem doença respiratória, permitindo o diagnóstico de estrogiloidíase disseminada pelo acometimento sistêmico.

A epidemiologia do paciente corrobora para a suspeição clínica e abordagem diagnóstica. A estrogiloidíase é uma doença infecciosa considerada hiperendêmica em todo o Brasil, independentemente da região considerada.⁸ Entretanto, o HTLV-1 é caracteristicamente mais prevalente no nordeste do país,⁹ bem como a leishmaniose visceral.¹⁰ Desta forma, destaca-se a importância de uma anamnese detalhada, que inclua a pesquisa de fatores de risco epidemiológicos e do conhecimento médico acerca da distribuição geográfica das patologias.

Os dois fatores de risco mais associados aos quadros graves por *Strongyloides stercoralis* são o uso de imunossupressores (em especial o uso de corticosteroides) e a infecção por HTLV-1. Alguns autores sugerem a obrigatoriedade de pesquisar este vírus em casos graves e/ou refratários de

estrogiloidíase dada a importância clínica da coinfeção.¹¹ Por deslocar a imunidade para uma resposta *T-helper* tipo 1 ou Th1 (responsável principalmente pela produção de interferon-gama), o HTLV-1 prejudica indiretamente a estruturação da resposta *T-helper* tipo 2 ou Th2 (produção de interleucinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, regulação das células B e respostas mediadas por eosinófilos), que habitualmente é desencadeada para a defesa contra parasitoses.³ Desta forma, há aumento da produção de interferon gama pelos monócitos circulantes e baixos níveis de interleucina (IL) 4 e imunoglobulina E (IgE) nos pacientes com HTLV-1.^{3,9}

De forma semelhante, a leishmaniose visceral também é responsável por exacerbada resposta Th1, sendo um possível fator de risco, porém pouco descrito para a estrogiloidíase disseminada e causando por vezes a ausência de eosinofilia nestes pacientes.^{4,5,7} Ademais, uma das consequências do calazar é a desnutrição, que também predispõe a esta síndrome clínica.^{1,2}

A enteropatia perdedora de proteínas é caracterizada pela perda de proteínas séricas devido ao aumento da permeabilidade intestinal (com ou sem erosões associadas) e/ou aumento da pressão hidrostática dos vasos linfáticos. Embora rara, tal complicação pode ser justificada no contexto da hiperinfecção pelo estrogiloides, uma vez que este pode levar à lesão de mucosa e acometimento de vasos linfáticos mesentéricos, a depender do grau e extensão da infestação intestinal.¹

A pancreatite aguda é uma complicação da estrogiloidíase também pouco frequente, porém já descrita na literatura.^{7,12} A presença do parasita próximo à papila duodenal e ducto pancreático principal leva ao processo inflamatório local do pâncreas.¹² Devido à baixa incidência desta complicação, é essencial que, nestes casos, sejam excluídas causas mais prevalentes de pancreatite, como abuso de álcool, litíase biliar e hipertrigliceridemia.

O diagnóstico de pancreatite por estrogiloides pode ser realizado pela coleta de bile obtida por colangiopancreatografia endoscópica contendo o *Strongyloides stercoralis* ou presuntivamente em pacientes infectados pelo parasita sem outras causas para o acometimento pancreático. Dentre os raros casos desta complicação relatados na literatura, cerca de metade deles apresentou exame protoparasitológico normal, dois deles foram diagnosticados por biópsia

de duodeno em endoscopia digestiva alta e dois por exame de líquido biliar obtido por colangiopancreatografia endoscópica.¹² Desse modo, é importante salientar que o exame de fezes pode trazer resultados falso negativos mesmos nos casos de infecção com carga parasitária alta o suficiente para causar pancreatite. Logo, em caso de alta suspeição clínica, deve-se prosseguir investigação com exames mais sensíveis.¹³

A translocação bacteriana intestinal é uma das complicações com maior morbi-mortalidade no contexto dos quadros graves de estrongiloidíase.¹ Esta complicação decorre, principalmente, da migração larvar sob a forma filarioide, que transporta as bactérias para os vasos sanguíneos no ciclo de autoinfecção,¹³ e também pode ser predisposta pelo comprometimento nutricional e imunológico do paciente.¹

CONCLUSÃO

A estrongiloidíase é uma infestação que apresenta um amplo espectro clínico desde a forma assintomática (mais frequente) até acometimentos mais graves, inclusive com casos de óbito decorrente da infecção.¹³ Devem ser investigadas as condições predisponentes para a disseminação do *Strongyloides stercoralis* em todo paciente que manifeste quadros graves da doença, considerando-se também fatores epidemiológicos.

A pancreatite aguda e a enteropatia perdedora de proteínas, embora raras, devem ser complicações lembradas especialmente em pacientes imunossuprimidos ou com coinfeção pelo HTLV-1. A translocação bacteriana também é mais frequente quando há hiperinfecção e susceptibilidade do paciente, causando aumento da morbimortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Keiser PB, Nutman TB. Strongyloides stercoralis in the immunocompromised population. Clin Microbiol Rev. 2004 Jan; 17(1):208-217.
2. Evering T, Weiss LM. The immunology of parasite infections in immunocompromised hosts. Parasite Immunol. 2006 Nov. 28(11): 549-565.
3. Porto AF, Neva FA, Bittencourt H, et al. HTLV-1 decreases Th2 type of immune response in patients with strongyloidiasis. Parasite Immunol. 2001;23:503-7.
4. Nandy A, Addy M, Patra P, et al. Fulminating strongyloidiasis complicating Indian kala-azar. Trop. Geogr. Med. 1995. 47:139-141.
5. Bhattacharya P, Dey R, Dagur PK, et al. Genetically Modified Live Attenuated Leishmania donovani Parasites Induce Innate Immunity through Classical Activation of Macrophages That Direct the Th1 Response in Mice. Infect Immun. 2015 Oct; 83(10):3800-15.
6. Jones N, Cocchiarella A, Faris K, Heard SO. Pancreatitis associated with Strongyloides stercoralis infection in a patient chronically treated with corticosteroids. J Intensive Care Med. 2010;25:172-174.
7. Siddiqui M, Berk SL. Diagnosis of Strongyloides stercoralis infection. Clin Infect Dis. 2001;33(7):1040-1047.
8. Paula FM, Costa-Cruz JM. Epidemiological aspects of strongyloidiasis in Brazil. Parasitology. 2011 Aug; 138(11):1331-40.
9. Santos FLN, Lima FW. Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção HTLV-1. J Bras Patol Med Lab. 2005 Abr. 41 (2):105-116.
10. Ministério da Saúde. Calazar Manual de Controle e Vigilância da Leishmaniose Visceral. 2014. Brasília-DF.
11. Terashima A, Alvarez H, Tello R, Infante R, Freedman DO, Gotuzzo E. Treatment failure in intestinal strongyloidiasis: an indicator of HTLV-1 infection. Int J Infect Dis. 2002;6:28-30.
12. Makker J, Balar B, Niazi M, Daniel M. Strongyloidiasis: A case with acute pancreatitis and a literature review. World J Gastroenterol 2015 March 21; 21(11): 3367-3375.
13. Longworth DL, Weller PF. Hyper infection syndrome with strongyloidiasis. In: Current Clinical Topics in Infectious Diseases, Remington JS, Swartz MN (Eds), McGraw-Hill, New York 1986. p.1.