Estrongiloidíase Disseminada e Íleo Paralítico em doente com infecção VIH

Sandra Tavares, Sónia Carvalho, Francisco Esteves, Ana Paula Dias, Fernando Guimarães

RESUMO

O *Strongyloides stercoralis* causa geralmente infecção assintomática ou sintomas gastrointestinais e pulmonares moderados. Em hospedeiros imunodeprimidos, devido a um ciclo de autoinfecção acelerado, pode provocar doença potencialmente fatal com falência múltipla de órgãos pela disseminação maciça das larvas.
Os autores descrevem o caso de um doente infectado pelo VIH com estrongiloidíase disseminada complicada por íleo paralítico progressivo. O tratamento com albendazol e ivermectina por via oral e rectal foi ineficaz devido à intolerância gastrointestinal, evidenciando a necessidade de novas opções terapêuticas.

PALAVRAS-CHAVE: ESTRONGILOIDÍASE, ÍLEO PARALÍTICO; VIH

DISSEMINATED STRONGYLOIDIASIS AND PARALYTIC ILEUS IN AN HIV INFECTED PATIENT

ABSTRACT

Strongyloides stercoralis generally causes asymptomatic infection or mild gastrointestinal and pulmonary symptoms. In immunocompromised hosts the overwhelming accelerated autoinfective cycle can cause a life-threatening illness with multiorganic failure due to a massive larval dissemination.
The authors describe a case of an HIV-infected male patient with a disseminated strongyloidiasis complicated by progressive paralytic ileus. Treatment with albendazol and ivermectin administered by oral and rectal routes was unsuccessful because of gastrointestinal intolerance, thus evidencing the need of new therapeutic options.

KEY-WORDS: STRONGYLOIDIASIS, PARALYTIC ILEUS; HIV

INTRODUÇÃO

Em doentes imunocomprometidos, o *Strongyloides stercoralis* pode causar doença severa pela invasão maciça de tecidos e órgãos, conhecida como síndrome de hiperinfecção. A mortalidade associada a esta síndrome é elevada, atingindo os 100% em doentes não tratados[1,2].

A passagem das larvas pelos tecidos pode causar várias complicações como má absorção, hemorragia gastrointestinal, íleo paralítico, pneumonia severa e bacteriémia por bactérias Gram-negativas. As opções terapêuticas aprovadas da estrongiloidíase disseminada restringem-se a formulações orais. Factores como a severidade da doença e complicações gastrointestinais, particularmente o íleo paralítico, podem diminuir a biodisponibilidade e eficácia desses fármacos[3,4].

Não existem formulações parentéricas aprovadas para uso em humanos e os dados sobre terapêuticas alternativas são escassos. Estão descritos alguns casos de administração rectal e subcutânea de uma solução para uso veterinário de ivermectina com resultados promissores[4,6,7,8].

Apresentamos um caso clínico que ilustra a necessidade de estudos adicionais para o desenvolvimento de formulações parentéricas e o estabelecimento de guias terapêuticas que definam os fármacos de escolha, a duração do tratamento e a eventual indicação de profilaxia em doentes imunodeprimidos.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 40 anos de idade, caucasiano, trabalhador da construção civil, com história de foliculite do peito e do dorso e fístula perianal, sem hábitos tabágicos, alcoólicos ou medicamentosos; em 2002 teve tuberculose pulmonar, submetida a tratamento completo e da qual não resultaram sequelas. Nessa altura foi-lhe diagnosticada infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) tipo 1. A contagem de $CD4^+$ era de 505 células/mm^3.

Foi seguido em outro hospital, sem intercorrências, até ao final de 2003, altura em que emigrou para Angola, onde se manteve assintomático, sem seguimento médico. Nunca efectuou terapêutica anti-retrovírica. Em Outubro de 2005 iniciou um quadro de epigastralgias, dor abdominal difusa tipo cólica, emagrecimento não quantificado e vómitos persistentes que se tornam incoercíveis 7 dias antes da admissão. Fora medicado com antiácido sem melhoria. Regressou de Angola em Novembro de 2005 e foi admitido no Serviço de Urgência do nosso hospital no próprio dia do regresso. Objectivamente, apresentava-se colaborante e orientado no espaço e tempo, desidratado, temperatura axilar 35,8ºC e tensão arterial 121/92 mmHg. À auscultação pulmonar constataram-se crepitações no terço inferior do hemitórax direito. Analiticamente apresentava: ureia 108 mg/dl e hiponatremia (122 mmol/l), sem outras alterações relevantes. Foi efectuada uma endoscopia digestiva alta (EDA) que demonstrou esofagite nos dois terços inferiores do esófago e estase gástrica. A radiografia simples do tórax e abdómen em pé não mostraram alterações. O doente foi submetido a entubação nasogástrica e admitido no Serviço de Cirurgia Geral. Manteve estase e intolerância gástrica com necessidade de nutrição parentérica. Foi repetida a EDA que mostrou, para além da esofagite, gastropatia hemorrágica, estenose parcial do

Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro
Departamento de Medicina - Serviço de Medicina Interna
Serviço de Cuidados Intensivos e Cuidados Intermédios

piloro e deformação cicatricial do bolbo, tendo sido efectuada biópsia.

Ao segundo dia de internamento o doente iniciou febre e cefaleias, e embora não havendo qualquer referência a queixas respiratórias apresentava hipoxemia (PO2 51 mmHg, restantes parâmetros gasimétricos normais). Surgiram leucocitose 13000/ul e neutrofilia (81,7%), sem eosinofilia, anemia (hemoglobina 10,5 g/dl) e hipoalbuminemia (3,0 g/dl). O exame sumário de urina foi normal. A pesquisa de *Plasmodium* no esfregaço e gota espessa do sangue foi negativa. A contagem de linfócitos $CD4^+$ era de 126 células/mm^3 e a carga viral do VIH por PCR do RNA superior a 1000000 cópias/ml. A radiografia do tórax não mostrava alterações. Foi iniciada terapêutica empírica com piperacilina/tazobactam. Ao sétimo dia de internamento verificou-se agravamento clínico com febre (39,2ºC) taquipneia (40 ciclos respiratórios/minuto), taquicardia (118 batimentos por minuto), hipoxemia, *rash* petequial e desidratação. A radiografia do tórax evidenciou infiltrado interstício-alveolar em todo o campo pulmonar esquerdo sendo assumida pneumonia hospitalar. Foi alargado o espectro antibacteriano com meropenem, vancomicina e cotrimoxazol. O exame directo de expectoração mostrou inúmeras larvas viáveis de *S. stercoralis* sendo o Zielh-Neelsen negativo; na respectiva cultura foi isolada *E. coli*. Acrescentou-se ao tratamento em curso albendazol 400 mg 12/12h via sonda nasogástrica. O doente evoluiu desfavoravelmente com necessidade de ventilação mecânica invasiva e choque séptico sendo admitido em Cuidados Intensivos ao oitavo dia de internamento.

Manteve febre persistente. Após realização de TAC cerebral que foi normal, foi efectuada punção lombar. O exame citoquímico do líquido cefaloraquidiano (LCR) mostrou leucócitos 52/mm^3 (100% de mononucleares), proteínas 118 mg/dl (normal: 12-45 mg/dl) e glicose 83 mg/dl (normal: 40-70 mg/dl), e o exame microbiológico, incluindo a pesquisa de Cryptococcus, foi negativo.

Foi efectuado lavado broncoalveolar cujo estudo mostrou larvas viáveis de *S. stercoralis*. Tanto o exame directo do aspirado gástrico como o exame parasitológico de fezes mostraram também numerosas larvas viáveis de *S. stercoralis*. A biopsia duodenal mostrou larvas do parasita nas glândulas intestinais (**Figura 1**). Perante o diagnóstico de estrongiloidíase disseminada, o tratamento com albendazol já instituído foi administrado via rectal e oral conforme tolerância do doente, no entanto, com escassa eficácia devido ao envolvimento gastrointestinal com íleo paralítico progressivo. Foi efectuada administração de ivermectina 12 mg/dia por via rectal sem sucesso.

Procedeu-se a traqueostomia ao 16º dia de internamento em cuidados intensivos, por perda de autonomia respiratória devido a polineuropatia multifactorial. Manteve quadro febril persistente, sucessivos isolamentos de larvas viáveis de *S. stercoralis* nos aspirados brônquico e gástrico e nas fezes, apesar de múltiplas tentativas de tratamento com albendazol e ivermectina por via oral e rectal. O paciente sucumbiu ao 45º dia de internamento.

Biopsia duodenal com erosão epitelial, atrofia das vilosidades. Infiltrado inflamatório em lâmina própria e numerosas larvas de *S. stercolaris* (H/E 40x).

A: Larvas de *S.stercolaris* em cortes transversais, nas criptas glandulares (seta maior) e lâmina própria (seta curta) (H/E 200x).

B: Larva de *S. stercolaris* cortada transversalmente, com parede espessada de quitina (H/E 100X).

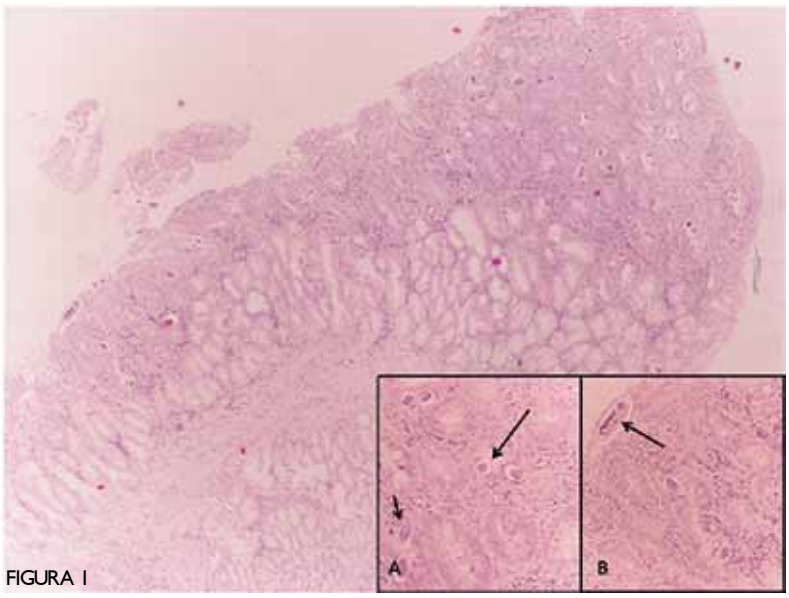


FIGURA 1

DISCUSSÃO

O *Srongyloides stercoralis* é um nemátode intestinal que causa infecção em cerca de 3 a 100 milhões de pessoas no mundo, sobretudo em áreas tropicais e subtropicais, mas também em zonas desenvolvidas como o Japão, a Austrália, a Europa e os Estados Unidos[1,9].

A estrongiloidíase foi descrita pela primeira vez em 1876 em soldados franceses em missão no Vietname com diarreia severa[10]. O *S. stercoralis* possui um ciclo parasitário e um ciclo de vida livre, podendo a fêmea

reproduzir-se assexuadamente por partenogénese[9], o que confere à espécie uma vantagem adaptativa. Em geral, a entrada do parasita no hospedeiro ocorre por invasão da pele com passagem do *S. stercoralis* à circulação sanguínea e aos pulmões; aqui, as larvas conseguem atingir os alvéolos e ascender até à faringe, onde são deglutidas. No duodeno e intestino delgado, depositam-se na mucosa e produzem ovos. Estes nemátodes podem produzir infecção grave precisamente porque as larvas rabditiformes no intestino têm a capacidade de maturação directa em larvas filariformes infecciosas e invasivas, capazes de penetrar a nível do cólon ou da pele da região perianal do hospedeiro, acedendo de novo à circulação sanguínea, repetindo-se o ciclo[1,3]. Este processo de autoinfeção é único do *S. stercoralis* e torna desnecessárias exposições posteriores, permitindo a persistência da infecção vários anos ou décadas após a primeira inoculação[11,12].

Em mais de 50% dos casos a infecção é assintomática[9]. Quando presentes, os sintomas manifestam-se na área de infiltração das larvas, sendo mais frequentes as queixas gastrointestinais. No entanto, podem ocorrer manifestações clínicas em qualquer momento do ciclo de vida. A infecção aguda pode causar inflamação local na área de penetração da larva, aparecendo como eritema, prurido, edema e trajecto serpinginoso, denominado larva currens[1]. Quando as larvas atingem a corrente sanguínea e passam pelos pulmões podem ocorrer tosse, dispneia e broncospasmo. Na estrongiloidíase podem observar-se na radiografia do tórax infiltrados intersticiais pulmonares difusos, infiltrados alveolares segmentares ou nodulares[13].

Em presença de imunodepressão pode ocorrer a síndrome de hiperinfecção, que consiste na invasão persistente e maciça das larvas no intestino, a autoinfecção persistente e frequentemente a disseminação das larvas[3,14]. Qualquer órgão pode ser afectado[15]. A invasão da mucosa pelos helmintas está frequentemente associada a infecção por bactérias Gram-negativas ou por flora mista, por translocação devida a ulcerações e sulcos da mucosa produzidos pelas larvas. Numa revisão de doentes em corticoterapia que desenvolveram estrongiloidíase a incidência de infecção bacteriana severa foi de 39%, incluindo bacteriemia, sépsis e meningite[16]. Estima-se que a síndroma de hiperinfecção ocorra em cerca de 1,5% a 2,5 % dos doentes com estrogiloidíase; tem elevada mortalidade, entre 25 a 85% nos doentes tratados, e é fatal nos casos não tratados[1,2].

Vários mecanismos imunológicos do hospedeiro concorrem para o controlo da infecção pelo S. stercoralis, ainda que não a erradiquem, nomeadamente, a imunidade mediada por células Th2, a imunidade humoral e das mucosas, o sistema do complemento e a citotoxicidade celular dependente de anticorpo[17]. Factores que afectem a imunidade suprimindo aqueles mecanismos de defesa são susceptíveis de desencadear um estado de hiperinfecção. Na prática clínica, a terapêutica imunossupressora, sobretudo a corticoterapia, doenças que afectam a imunidade como algumas de foro autoimune, doenças hematológicas como linfomas ou leucemias, especialmente associadas ao vírus linfotrópico das células T humanas tipo 1 (HTLV-1), transplantes e a infecção pelo VIH têm sido responsabilizadas por casos de estrongiloidíase disseminada[1,3,18].

A corticoterapia é o principal factor de risco em países desenvolvidos[19]. O risco de hiperinfecção persiste mesmo que a exposição tenha ocorrido 30 anos antes[16]. Os corticóides suprimem a eosinofilia e a activação das células T, do que resulta a diminuição da resposta Th2 (uma complexa interacção de anticorpos, sobretudo a imunoglobulina E, citoquinas derivadas das células T e os eosinófilos)[3]. Admitiu-se ainda que a corticoterapia acelera a transformação de larvas rabditiformes em filariformes invasivas[20].

A hiperinfecção por *S. stercoralis* nos doentes infectados pelo VIH deixou de ser considerada como critério de SIDA pelos CDC, pela raridade de casos[21]. De facto, impressiona o escasso número de casos de disseminação publicados na literatura, mesmo em países com alta taxa de prevalência desta parasitose intestinal, que no Brasil, por exemplo, atinge 10% dos doentes com SIDA[22]. Acresce que parte significativa dos casos descritos refere-se a doentes que efectuaram corticoterapia como parte do tratamento de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* ou de quimioterapia por linfoma[3]. O baixo índice de hiperinfecção pode resultar de uma resposta Th2 preservada em doentes com SIDA em estádio avançado, a par da diminuição da expressão das citoquinas Th1. Outros factores contributivos para a disseminação nos infectados pelo VIH podem ser o decréscimo de eosinófilos que condiciona uma resposta protectora inadequada contra o S. stercoralis; a entrada do vírus nos mastócitos intestinais, fundamentais no combate ao parasita, além da afecção quantitativa e funcional dos linfócitos T $CD4^+$ resultante da infecção pelo VIH[23]. Por outro lado, uma contagem baixa de $CD4^+$ favorece a formação de larvas rabditiformes não invasivas em vez de larvas filariformes[24].

Alguns autores chamam a atenção para a necessidade de detecção precoce de estrongiloidíase em infectados pelo VIH potencialmente expostos, a necessidade de follow up após o respectivo tratamento, e o pronto retratamento face a qualquer evidência de recaída[25]. Casos graves de estrongloidíase e síndroma inflamatória de reconstituição imune foram descritos após instituição da terapêutica anti-retrovírica[6, 26]. O nosso paciente nunca efectuou este tipo de tratamento.

O íleo paralítico e a obstrução intestinal são complicações da hiperinfecção que podem ocorrer em 21%

dos casos[27]; devem-se à invasão do intestino por um elevado número de larvas causando edema maciço da parede intestinal[1]. No nosso paciente, o isolamento sucessivo de larvas viáveis no aspirado gástrico e a presença de larvas nas glândulas intestinais são elementos elucidativos da invasão maciça e justificação para o íleo. O íleo, por seu turno, limitou extremamente a eficácia da administração e a capacidade da absorção dos fármacos e nutrientes, levando ao insucesso terapêutico.

As complicações neurológicas podem ocorrer devido à presença de larvas no LCR e membranas e espaços adjacentes ou também à penetração por bactérias (em especial Gram-negativas) transportadas no lúmen intestinal das larvas ou que acedem à circulação sanguínea por brechas na parede intestinal do hospedeiro devidas à invasão de larvas[1].

O tratamento da estrongiloidíase depende da gravidade da infecção e das condições reais do hospedeiro[28]. Para infecções não complicadas, mesmo em doentes imunodeprimidos, a droga de escolha é a ivermectina, sendo o albendazol ou o tiabendazol as alternativas[1,3,29]. Em doentes com infecção disseminada o tratamento deve ser individualizado, usando-se em regra cursos terapêuticos mais prolongados e associação de fármacos, nomeadamente ivermectina e albendazol[1,7], sendo aconselhável no mínimo uma semana de terapêutica e assegurar a negativação das larvas nos espécimes[7,12].

A ivermectina tem sido administrada sob a forma de enema por via rectal em doentes incapazes de a tolerar por via oral, como no íleo ou na obstrução[5]. Desde 2005 têm sido relatados casos bem sucedidos de administração parenteral de ivermectina[4,6,7,8].

Também não está definida a necessidade de profilaxia primária ou secundária. Alguns autores defendem o despiste de S. stercoralis em várias amostras de fezes em pessoas residentes ou com história de residência ou viagem em áreas endémicas portadoras de doença de foro reumatológico ou outra que necessitem de iniciar terapêutica imunossupressora ou corticóide[30,31].

Em conclusão, o nosso caso clínico, que remonta a 2005, ilustra as dificuldades terapêuticas que podem surgir num paciente com estrongiloidíase disseminada com complicações graves como sépsis, meningite e, aqui de forma mais proeminente, o íleo paralítico. Apesar de vários esquemas de tratamento por sonda nasogástrica e por via rectal com albendazol e ivermectina foi impossível tratar a hiperinfecção, o que conduziu ao desfecho fatal. As formulações de ivermectina para administração parentérica sem aprovação para uso em humanos e com dificuldade na sua obtenção, têm sido recentemente usadas por via subcutânea com sucesso. Contudo, num caso os autores não excluíram possível toxicidade letal a nível do SNC, apesar da ausência de concentrações tóxicas no plasma e no LCR[7]. Assim, tornam-se necessários estudos farmacológicos para obtenção de formulações eficazes e seguras e guias terapêuticas que definam a melhor abordagem em casos de doença severa.

Correspondência:
Sandra Tavares
Centro Hospitalar
Trás-os-Montes e Alto Douro
Avenida da Noruega
5000- Vila Real

Email:
sandragtavares@gmail.com

Agradecimentos
Maria José Rio (Serviço de Anatomia Patológica)

REFERÊNCIAS

1. Maguire J. Intestinal nematodes (Roundworms). In: Mandell, Douglas & Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 7th ed, Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia 2010: 3577-86.
2. Lam CS, Tong MKH, Chan KM et al. Disseminated strongyloidiasis: a retrospective study of clinical course and outcome. Eur J Clin Microb Inf Diseases 2006; 25: 14-8.
3. Keiser PB, Nutman TB. Strongyloides stercoralis in the immunocompromised population. Clin Microbiol Rev 2004; 17:208-17.
4. Marty F M, Lowry C M, Rodriguez M, Milner D A, Pieciak W S, et al. Treatment of Human Disseminated Strongyloidiasis with a Parenteral Veterinary Formulation of Ivermectin. CID; 2005; 41:5-8.
5. Tarr PE, Miele PS, Peregoy KS et al. Case report: Rectal administration of Ivermectin to a patient with Strongyloides hyperinfection syndrome. Am J Trop Med Hyg 2003; 68: 453-5.
6. Brown M, Cartledge JD, Miller RF. Dissemination of Strongyloides stercoralis as an immune restoration phenomenon in an HIV-infected man on antiretroviral therapy. Int J STD AIDS 2006; 317: 560-1.
7. Turner S A, Maclean J D et al. Parenteral Administration of Ivermectin in a Patient with Disseminated Strongyloidiasis. Am J Trop Med Hyg 2005; 73: 911-4.
8. Pacanowski J, Dos Santos M, Roux A et al. Subcutaneous Ivermectin as a Safe Salvage Therapy In Strogyloides Stercoralis Hyperinfection Syndrome: A Case Report. Am J Trop Med Hyg 2005; 73: 122-4.
9. Grove DI. Human Strongyloidiasis. Adv Parasitol 1996; 38: 251-309.
10. Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of Strongyloides stercoralis infection. Clin Infect Dis 2001;33:1040-7.
11. Nozais JP, Thellier M, Datry A et al. Anguillulose disséminée. Presse Médicale 2001; 30:813-8.
12. Lim S, Katz K, Krajden S et al. Complicated and fatal Strongyloides infection in Canadians: risk factors, diagnosis and management. CMAJ 2004; 171:479- 84.
13. Chu E, Whitlock WL, Dietrich RA. Pulmonary hyperinfection syndrome wih Strongyloides stercoralis. Chest 1990; 97: 1475-7.
14. Purtillo DT, Myers WM, Connor DH. Fatal Strongyloidiasis in immunosupressed patients. Am J Med 1974; 56: 488-93.
15. Scowden EB, Schaffner W, Stone WJ. Overwhelming strongyloidiasis: an unappreciated opportunistic infection. Medicine 1978; 57: 527-44.
16. Fardet L, Genereau T, Poirot JL et al. Severe strongyloidiasis in corticosteroid-treated patients: case series and literature review. J Infect 2006; 54:18-27.
17.Vadlamudi RS, Chi DS, Krishnaswamy G. Intestinal strongyloidiasis and hyperinfection syndrome. Clin Mol Allergy 2006, 30; 4:8.
18. Altintop L et al. Strongyloides stercoralis hyperinfection in a patient with rheumatoid arthritis and bronchial asthma: a case report. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2010; 9:27.
19. Marcos LA, Terashima A, DuPont HL et al. Strongyloides hyperinfection syndrome: an emerging global infectious disease. Trans Royal Soc Trop Med Hyg 2008; 102: 314-18.
20. Genta RM. Dysregulation of Strongyloidiasis: a new hypothesis. Clin Microb Rev 1992; 5: 345-55.
21. Centers for Disease Control (CDC). Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. MMWR Morbi Mortal Wkly Rep 1987; 36: 1-15.
22. Neto VA, Pasternak J, Moreira AA et al. Strongyloides stercoralis hyperinfection in the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 1989; 87: 602-3.
23. Vaiyavatjami P, Boitano JJ, Techasintana P et al. Imunocompromised group differences in the presentation of intestinal strongyloidiasis. Jpn J Infect Dis 2008; 61: 5-8.
24. Viney ME, Brown M, Omoding N et al. Why does HIV infection not lead to disseminated strongyloidiasis? J infect Dis 2004; 190:2175-80.
25. Mattioni S, Vali N, Cracco C, et al. Fatal relapse of disseminated strongyloidiasis in an HIV-positive patient, despite ivermectin treatment. Ann Trop Med Parasitol 2008; 102 (8): 693-8.
26. Lille PJ, Barlow GD, Moss PJ et al. Immune reconstitution syndrome due to Strongyloides stercoralis infection. AIDS 2007; 21: 649-55.
27. Genta RM. Strongyloidiasis. In Guerrant, Walker and Weller Essentials of tropical diseases. Churchill Livingstone, New York, 2001: 464-8.
28. Centers for Disease Control (CDC). Disponível em http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/PDF_Files/MedLetter/Strongyloidiasis.pdf
29.Torres JR, Isturiz R, Murillo J, Guzman M, Contreras R. Efficacy of ivermectin in the treatment of strongyloidiasis complicating AIDS.Clin Infect Dis. 1993 ;17:900-2.
30. Hughes R, McGuire G. Delayed diagnosis of disseminated strongyloidiasis. Int Care Med 2001; 27: 310-2.
31. Santiago M, Leitão B. Prevention of Strongyloides hyperinfection syndrome: a rheumatological point of view. Eur J Intern Med 2009; 20: 44-8.