

REPORTE DE CASO

Coinfección por VIH y enfermedad de Whipple activa: sinergia clínica, enfoque diagnóstico y terapéutico

Luciano Omar Verón¹ , María Emilia Cattana² , Silvana Fernández Lugo¹ , María Belén Pérez³ .

RESUMEN

La enfermedad de Whipple (EW), causada por *Tropheryma whipplei*, es una enfermedad infecciosa rara que afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos, como personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se desarrolla el caso de un paciente de 42 años con VIH y EW que se presenta con diarrea crónica y pérdida de peso severa. El diagnóstico se confirmó mediante biopsia y PCR, evidenciando afectación gastrointestinal y del sistema nervioso central. El tratamiento incluyó ceftriaxona intravenosa seguida de trimetoprima-sulfametoxazol, junto con terapia antirretroviral. Se logró una recuperación clínica gradual con resolución de la diarrea y ganancia ponderal. Este caso ilustra (evidencia) los desafíos de manejar coinfecciones en pacientes inmunocomprometidos y la importancia del diagnóstico integral, el seguimiento endoscópico y las terapias combinadas para optimizar el manejo de estas condiciones complejas.

Palabras clave: enfermedad de whipple, coinfección, inmunodeficiencia, terapia combinada

¹ Infectología, Hospital Dr. Julio C. Perrando, Resistencia, Chaco, Argentina.

² Microbiología, Hospital Dr. Julio C. Perrando, Resistencia, Chaco, Argentina.

³ Anatomía patológica, Hospital Dr. Julio C. Perrando, Resistencia, Chaco, Argentina.

Autora para correspondencia:

Gabriela Alejandra Blugerman, MD, MSc. Hospital Dr. Bernardo A. Houssay.

Av. Juan B. Justo 1774 (B7600) Mar del Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: +549-1168724224.

Email: gabriela.blugerman@gmail.com

Recibido: 21/12/24 **Aceptado:** 23/6/25

Introducción

La enfermedad de Whipple (EW) es una enfermedad infecciosa causada por la bacteria *Tropheryma whippelii*, un bacilo Gram positivo intracelular relacionado con el género actinomicetes, que se caracteriza por ser de difícil aislamiento y cultivo debido a su lento crecimiento. Puede sospecharse al ser identificada por la técnica de tinción de ácido periódico de Schiff (PAS) y Ziehl-Neelsen negativo a nivel de intracelular de los macrófagos (1). El aparato en que la infección produce mayor impacto es el digestivo, especialmente en intestino delgado, donde se diagnostica en mayor proporción (3). Sin embargo, su afectación multiorgánica ha sido objeto de estudio y debate desde el momento de su descubrimiento, aproximadamente en 1907 por George Hoyt Whipple (1878-1976), cuando describió el primer caso en un paciente joven que presentaba diarrea y poliartralgias migratorias. Poco menos de 1500 casos fueron reportados en la literatura. Los datos provenientes de algunas de estas notificaciones mencionan un común denominador: la inmunidad alterada del huésped (2).

La EW se caracteriza por presentar una forma clásica en la cual predominan los síntomas gastrointestinales y malabsortivos, la forma localizada extra-intestinal y la forma asintomática en portadores sanos. Debido al amplio espectro de manifestaciones, el diagnóstico certero de la enfermedad dificulta el manejo de estos pacientes (4). Dicha dificultad se incrementa en aquellos pacientes con comorbilidades, como por ejemplo infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y tuberculosis (TBC), entre otras. Existen escasas comunicaciones científicas acerca de esta entidad en pacientes con VIH así como también sobre su manejo, lo cual hace de este reporte un interés sustancial que aportaría a la bibliografía actual posibles referencias sobre su interpretación, enfoque y evaluación.

Se presenta un caso confirmado de EW en paciente co-infectado con VIH y TBC atendido en un hospital del nordeste argentino.

Caso clínico

Paciente masculino de 42 años de edad sin antecedentes patológicos de relevancia, quien consulta en primera instancia en el sector privado por presentar diarrea acuosa, no disenteriforme, de 8 semanas de evolución que no

cedía con la administración de antidiarreicos (loperamida 2mg). El médico reforzó la medicación con crema de bismuto y medidas dietéticas (dieta astringente), sin mejoría clínica. El paciente agregó pérdida de peso de más de 10 kg en menos de un mes, por lo que se decidió realizar marcadores virales (ELISA HIV) en busca de patología infecciosa como posible etiología.

Dicho test resultó reactivo y se realizó la confirmación de infección con VIH con carga viral, la que resultó en 105.000 copias/ml (log 5.04) y recuento de linfocitos T CD4 137 cel/mm³ (5%).

Consulta al servicio de Infectología del Hospital Julio C. Perrando, de Resistencia, Chaco, Argentina, ya cursando 16 semanas de sintomatología y con pérdida de 20 kg con orexia conservada. Presentaba un peso de 57 kg con altura de 1,71 mts, lo que arrojaba un IMC de 19.5. En primera instancia se realizó coproparasitológico seriado, estudios básicos de laboratorio (Tabla 1), detección de antígeno de lipoarabinomanano en orina (LAM) (Abbott) por sospecha de tuberculosis diseminada con compromiso intestinal. El estudio parasitológico evidenció presencia de quistes de *Giardia lamblia*, por lo que inició tratamiento con metronidazol 750 mg/día durante cinco días y la prueba de LAM resultó positiva. Se inició tratamiento antifímico estándar para TBC con tres comprimidos de cuádruple asociación con 225 mg de isoniácida, 450 mg de rifampicina, 1200 mg de pirazinamida y 825 mg de etambutol (TC6). Se clasificó al paciente bajo la categoría C3 de la CDC debido al recuento de linfocitos y la presencia de evento definidor de sida (tuberculosis diseminada). En controles posteriores, y por persistencia de diarrea, se decidió realizar en una muestra de materia fecal un panel gastrointestinal FilmArray® (BioFire Diagnostics – Bio-merieux) (11), que solo determinó la presencia de sapovirus entre los 22 patógenos que es capaz de diferenciar.

A las tres semanas de TC6 se inició terapia antirretroviral (TARV) con dolutegravir 100mg + lamivudina 300 mg + tenofovir disoproxila fumarato 300 mg.

Al inicio de la segunda fase de TC6 y con nueve semanas de inicio de TARV el paciente persistía sintomático y con pérdida de peso. En esa instancia nuestro centro no disponía la capacidad técnica de realizar carga viral y recuento de linfocitos T CD4 para control pensando en la posibilidad de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria paradójal (SIRI).

Tabla 1. Valores de los estudios de laboratorio

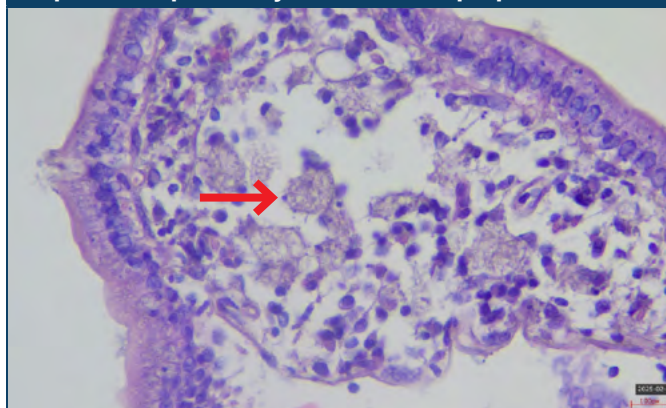
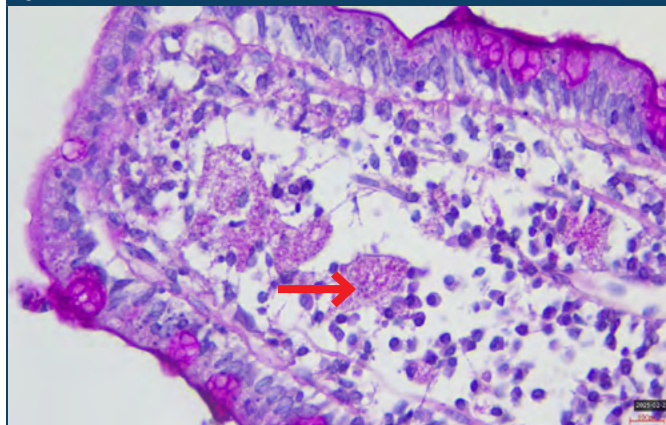
Hematocrito	44 %
Glóbulos blancos	8000 mm ³
Glucemia	92 mg/dl
Uremia	12 mg/dl
Creatininemia	0,77 mg/dl
ASAT	36 UI/l
ALAT	32 UI/l
FAL	185 UI/l
Bilirrubina total	0,5 mg/dl
Proteínas totales	7,2 g/dl

Tabla 2. Físico-químico, citológico de líquido cefalorraquídeo

Parámetros	Valores
Presión de apertura	16 cm H ₂ O
Color	Incoloro
Aspecto	Límpido
Coagulación	Ausente
Glucosa	42 mg/dl
Proteínas	0,74 g/l
pH	7,44
Lactato	2,8 mmol/l
Cloruro	105,3 meq/l
Recuento celular	80 mm ³
Polimorfonucleares	19%
Mononucleares	81%

Es en este punto, por sospecha de patología oncohematológica (linfoma) nivel gastrointestinal se le realiza videoendoscopia digestiva alta (VEDA) para toma de biopsia gástrica y duodenal y tomografía axial computada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis con doble contraste (oral y endovenoso). No se realizó colonoscopia por motivos personales del paciente.

El resultado de la biopsia gástrica y duodenal constató, a nivel de la lámina propia, macrófagos espumosos de distribución difusa en cuyo interior se evidencian estructuras bacilares (Figura 1) que fueron positivos para tinción de PAS y negativas para Ziehl-Neelsen (Figura 2). No se observaron granulomas.

Figura 1. Biopsia de duodeno. Técnica hematoxilina-eosina. Aumento 40X. Se observan macrófagos espumosos por debajo de la lámina propia**Figura 2. Biopsia de duodeno. Técnica coloración PAS. Aumento 40x. Se observan macrófagos espumosos con múltiples estructura bacilares PAS positivo**

En el entorno clínico y de laboratorio apropiados, los hallazgos histológicos podrían corresponderse con enfermedad de Whipple (EW). Concomitantemente, en la TAC se informó como datos positivos, presencia de nódulo parcialmente cavitado a nivel de tórax y múltiples adenomegalias mesentéricas.

El paciente se negó a realizarse procedimientos broncoinvasivos para estudio de imagen pulmonar.

En control programado y con más de cinco meses de sintomatología el paciente manifestó síndrome febril y cefalea de carácter opresivo, holocraneana, que cedía parcialmente con la administración de analgésicos tipo AINES. Por lo que se decide realizar punción lumbar con la sospecha de afectación del sistema nervioso central (SNC) por EW y descartar otras enfermedades oportunistas (Tabla 1). Dicha muestra se envió junto con muestras de biopsia duodenal y suero del paciente al

Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas Dr. Carlos G. Malbrán para su estudio. La amplificación de ácidos nucleicos mediante la plataforma GeneXpert (Xpert MTB/RIF ultra. Ultra Cepheid, Sunnyvale, USA) para el complejo *mycobacterium tuberculosis* resultó negativa en la biopsia de duodeno y LCR. En las muestras de sangre y LCR se realizó la PCR semi *nested* del gen *hsp 65* para *Tropheryma whipplei*, que resultó positiva en ambas muestras. Esto confirmó el diagnóstico de EW con compromiso de SNC y se inició tratamiento con ceftriaxona 2 g/día por vía endovenosa durante dos semanas, seguido de trimetoprima-sulfametoxazol 320/1600 mg/d por vía oral.

Por los múltiples comprimidos que el paciente debía ingerir e intolerancia gástrica, se decide suspender TC6 (cuatro meses de inicio) y solo continuar con TARV y EW. Con reinicio posterior en cuanto mejorara la sintomatología del paciente.

Actualmente, el paciente se encuentra en segunda fase, con trimetoprima-sulfametoxazol 320/1600 mg/d con buena respuesta al tratamiento, cese de los síntomas gastrointestinales y aumento de peso de 15 kg.

Discusión

La EW es de origen infeccioso, más frecuente en los hombres y con afectación a diversos sistemas del organismo, sobre todo en aquellos con algún grado de inmunocompromiso (3). En este caso, el paciente presentaba afectación gástrica y de SNC con diagnóstico confirmatorio de dicha enfermedad, por lo que en base a la literatura se decidió iniciar tratamiento con el esquema antes mencionado (4).

Existe poca evidencia disponible de coinfección de VIH y EW sintomática. Un estudio realizado en Estados Unidos reportó una alta prevalencia de colonización de *T. whipplei* en VIH, pero no EW (4-5), al igual que otro estudio realizado en España en el que encontraron alta prevalencia de colonización en pacientes con VIH y síndrome metabólico (6).

Es posible teorizar que la marcada respuesta TH2 y reducida respuesta TH1 de la EW, asociado a la disminución de la inmunidad humoral causada por VIH, es la causa de desarrollo de infección por este agente. Se conoce que la EW genera una disminución en el cociente de cé-

lulas T CD4/CD8 y un aumento de los marcadores de activación celular. Esto, aparejado a una disminución de la producción de interleuquina 12, generaría una pobre activación macrofágica a nivel de la lámina propia, llevando al desarrollo de la enfermedad. En cuanto a la infección por VIH reconocemos que el principal mecanismo de inmunodepresión es la destrucción de linfocitos T CD4, lo que genera una pobre respuesta a infecciones por organismos intracelulares, además, es importante recordar que la primoinfección genera una destrucción de más del 60% del sistema linfoide asociado a mucosas (GALT), aumentando aún más el compromiso digestivo. Es probable que esta coinfección aumente por un doble mecanismo (celular y humoral) la inmunodepresión del paciente con el concomitante desarrollo de otras enfermedades oportunistas.

El aislamiento de esta bacteria es dificultoso debido a que debe ser realizado en líneas celulares, por lo que la utilización de técnicas de PCR junto con el acompañamiento de la lesión histopatológica y la sintomatología corresponden a los medios de reconocimiento de esta enfermedad. Teniendo en cuenta estos puntos, nos encontrábamos con la primera dificultad a la hora de determinar el origen de la clínica del paciente.

Por otra parte, durante el manejo nos enfrentamos con la amplia gama de fármacos que debimos suministrar para cubrir la totalidad de sus patologías (VIH+TBC+EW). Es por ello que el manejo sintomático e higiénico dietético fue de gran importancia. Se decidió escalar los tratamientos en base a tolerancia del paciente, comenzando por antifímicos, antivirales y por último tratamiento para EW.

Debe tenerse en cuenta la "sinergia clínica" entre VIH, EW y TBC. Como conocemos, la coocurrencia de VIH y TBC es un ejemplo clásico, donde la infección por VIH debilita el sistema inmunológico, lo que aumenta la probabilidad de desarrollar TBC. A su vez, la TBC puede acelerar la progresión de la infección por VIH (7). De similares características, la EW puede dificultar la absorción de los fármacos utilizados para VIH y TBC y de los nutrientes, debido al compromiso de las vellosidades gástricas (8). En el caso de este paciente, con 12 semanas de tratamiento para VIH, 14 para TBC y 6 para EW, la persistencia de la diarrea y el síndrome de Wasting concomitante generaron un panorama desfavorable. Es por ello que se planteó en un principio la posibilidad de suspensión de tratamiento para TBC y simplificar el esquema farmacológico del paciente y reiniciar nuevamente los tratamientos de manera

paulatina esperando mejoría de la diarrea. Sin embargo, la respuesta clínica del paciente, si bien fue tardía, progresó de manera favorable con el sobrevenir de los meses.

Un aspecto controvertido de esta enfermedad es el seguimiento endoscópico de los pacientes tratados. Según algunos autores, se debe realizar endoscopia oral cada seis meses para observar la desaparición del material PAS positivo y considerar así al paciente curado (9). Pero es de buena práctica clínica que transcurrido un año del tratamiento antibiótico se realice una nueva biopsia para comprobar la desaparición de bacilos, aunque persistan los macrófagos PAS-positivos. La técnica más sensible para controlar el resultado del tratamiento es la PCR del rRNA de *T. whipplei* en la biopsia del tejido afectado (3).

Al igual que otras EO, el SIRI también puede hallarse en esta enfermedad, generando peoría sintomatológica (9). Es reconocido que aproximadamente un 20% de los pacientes que inician terapia antibiótica generan este fenómeno secundario a la recuperación de su inmunidad. Si bien el paciente no presentó una peoría si no una persistencia de sus síntomas, no disponíamos de CV y CD4 control para poder diagnosticarlo (10).

Concluimos que la EW es una infección con afectación multisistémica, que se presenta como un complejo de manifestaciones clínicas heterogéneas; en pacientes con comorbilidades y coinfecciones el manejo clínico de los mismos debe hacerse enfocado a la sintomatología acompañante.

Bibliografía

1. Czaja, C. A., & Pardi, D. S. (2024). Whipple's disease: A rare disease that can be spotted by many doctors. *European Journal of Internal Medicine*, 110, 123-130. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.12.005>
2. Kucharz, E. J., Kramza, J., Grosicka, A., & Pieczyrak, R. (2021). Clinical manifestations of Whipple's disease mimicking rheumatic disorders. *Reumatologia*, 59(2), 104–110. <https://doi.org/10.5114/reum.2021.105418>
3. Eberhardt, K.A.; Sarfo, F.S.; Klupp, E.-M.; Dompereh, A.; Di Cristanziano, V.; Osei Kuffour, E.; Boateng, R.; Norman, B.; Phillips, R.O.; Aepfelbacher, M.; et al. Intestinal Colonization with *Tropheryma whipplei*—Clinical and Immunological Implications for HIV Positive Adults in Ghana. *Microorganisms* 2021, 9, 1781. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9081781>
4. Boumaza A, Ben Azzouz E, Arrindell J, Lepidi H, Mezouar S, Desnues B. Whipple's disease and *Tropheryma whipplei* infections: from bench to bedside. *Lancet Infect Dis* 2022;22:e280–91. doi:10.1016/S1473-3099(22)00128-1.
5. García-Álvarez, L.; Pérez-Matute, P.; Blanco, J.-R.; Ibarra, V.; Oteo, J.A. High prevalence of asymptomatic carriers of *Tropheryma whipplei* in different populations from the North of Spain. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2016, 34, 340–345. [CrossRef] [PubMed]
6. Qin, S.; Clausen, E.; Nouraie, S.M.; Kingsley, L.; McMahon, D.; Kleerup, E.; Huang, L.; Ghedin, E.; Greenblatt, R.M.; Morris, A. *Tropheryma whipplei* colonization in HIV-infected individuals is not associated with lung function or inflammation. *PLoS ONE* 2018, 13, e0205065. [CrossRef] [PubMed]
7. García-Álvarez, L.; Pérez-Matute, P.; Blanco, J.-R.; Ibarra, V.; Oteo, J.A. High prevalence of asymptomatic carriers of *Tropheryma whipplei* in different populations from the North of Spain. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2016, 34, 340–345. [CrossRef] [PubMed]
8. Bell, L., Noursadeghi, M. Pathogenesis of HIV-1 and *Mycobacterium tuberculosis* coinfection. *Nat Rev Microbiol* 16, 80–90 (2018). <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.128>
9. Obst, W., von Arnim, U., & Malfertheiner, P. (2014). Whipple's disease. *Visceral Medicine*, 30(3), 167–172. <https://doi.org/10.1159/000363781>
10. Song X, Duan R, Duan L and Wei L (2023) Current knowledge of the immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple disease: a review. *Front. Immunol.* 14:1265414. doi: 10.3389/fimmu.2023.1265414 <https://www.biofiredx.com/>

Co-infection with Human Immunodeficiency Virus and active Whipple Disease: clinical synergy, diagnostic and therapeutic approach

Whipple Disease (WD), caused by *Tropheryma whipplei*, is a rare infectious disease that mainly affects immunocompromised patients, such as people living with human immunodeficiency virus (HIV). We reported a 42-year-old patient with HIV and WD who presents chronic diarrhea and severe weight loss. The diagnosis is confirmed by biopsy and PCR, showing gastrointestinal and central nervous system involvement. Treatment included intravenous ceftriaxone followed by trimethoprim-sulfamethoxazole, along (as well) with antiretroviral therapy. A gradual clinical recovery was achieved with resolution of diarrhea and weight gain. This case highlights the challenges of managing coinfections in immunocompromised patients and the importance of comprehensive diagnosis, endoscopic follow-up, and combination therapies to optimize the management of these complex conditions.

Key words: Whipple's disease, coinfection, immunodeficiency, combination therapy



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>