

## Poliartrite arrastada e doença de Whipple – a propósito de um caso clínico

Longstanding polyarthritis and Whipple's Disease – a clinical case

Júlia Oliveira\*, Eliana Araújo\*, Jorge Crespo\*\*, Eurico Almiro\*\*\*, Armando Porto<sup>f</sup>

### Resumo

*A doença de Whipple (DW) é uma doença sistémica rara, de natureza infecciosa e com ponto de partida intestinal, causada por um bacilo Gram-positivo: a Tropheryma whippelii. O seu diagnóstico é baseado em quatro tipos de manifestações fundamentais: artralguas, emagrecimento, diarreia e dores abdominais. A dificuldade do diagnóstico é função não só da sua raridade, mas também da capacidade para mimetizar outras doenças. O facto de as manifestações articulares, de tipo reactivo, poderem preceder largamente as manifestações digestivas que orientam para o diagnóstico definitivo, pode tornar este quadro num desafio clínico tal como se demonstra na história presente.*

*Descrevemos um caso de doença reumatismal predominantemente inflamatória, seronegativa, de início intermitente, que permaneceu sem diagnóstico definitivo durante sete anos. Só o aparecimento de queixas digestivas acompanhadas de malabsorção pôde levar à confirmação de DW. Após o início da terapêutica antibiótica, assistiu-se a uma pronta e sustida recuperação clínica.*

*Concluimos com uma revisão da literatura referente a esta rara doença.*

*Palavras chave: Doença de Whipple, poliartrite, malabsorção, atraso diagnóstico*

\*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

\*\*Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

\*\*\*Chefe de serviço de Medicina Interna

<sup>f</sup>Director do Serviço

Serviço de Medicina III dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 12.02.00

Aceite para publicação a 08.03.04

### Abstract

*Whipple's Disease is a rare systemic disease caused by a Gram-positive bacillus: Tropheryma whippelii. Diagnosis is based on the clinical picture of arthralgia, weight loss, diarrhea and abdominal pain, symptoms which can often be attributed to other diseases.*

*Longstanding rheumatic manifestations usually precede the digestive ones, as happened in this case, in which they began seven years prior to diagnosis.*

*A sustained clinical response was present after antibiotic therapy.*

*We conclude with a bibliographic revision of this rare illness.*

*Keywords: Whipple's disease, polyarthritis, malabsorption, diagnostic delay*

### Introdução

GH Whipple descreveu, em 1907, o caso de um homem de 36 anos que apresentava “progressiva perda de peso e de forças, fezes constituídas essencialmente por gorduras neutras e ácidos gordos, queixas abdominais mal definidas e uma peculiar artrite múltipla”.<sup>1</sup> O doente acabou por falecer depois de uma doença arrastada, tendo a autópsia vindo a demonstrar “largos depósitos de gordura e ácidos gordos nos tecidos intestinais e nos gânglios linfáticos do mesentério”, motivo pelo qual ficou também conhecida como “lipodistrofia intestinal”.

O reconhecimento posterior de casos semelhantes fez com que, em 1949, fosse atribuído o seu nome a esta entidade, tendo-se estabelecido como critério diagnóstico indispensável “a acumulação de macrófagos na lâmina própria do intestino, com material intracelular corando fortemente pelo PAS”.<sup>2</sup> Ainda que logo na descrição inicial fosse suspeitada uma entidade infecciosa, só bastante mais tarde, em 1952, foi relatado o primeiro caso tratado com sucesso após terapêutica antibiótica com cloranfenicol.<sup>3</sup> Foram precisos mais de 40 anos para se chegar à conclusão, só em 1992, de que os “agentes infecciosos suspeitos, com o formato de haste”, detectados por Whipple a nível da submucosa e dentro dos macrófagos, correspondiam a um bacilo Gram-positivo que se veio a designar por Tropheryma whippelii (do grego trophos – nutrição e erima – barreira), agente do grupo das Actinomicetas.

### Caso clínico

Homem de 45 anos de idade, de raça branca, casado, natural e residente em Estarreja, com profissão de electricista, mas também agricultor nas horas vagas. Em estado de saúde aparente até 7 anos antes do diagnóstico, altura em que iniciou quadro de poliartralguas intermitentes, migratórias

e assimétricas das grandes articulações periféricas (joelhos, ombros e cotovelos), com ritmo misto e rigidez matinal que, com frequência, era superior a 30 minutos. Apresentava episódios de agudização, por vezes com sinais inflamatórios evidentes. A avaliação complementar efectuada na altura, com factor reumatóide, HLA B27 e anticorpos antinucleares (ANA's) negativos, levou ao diagnóstico de poliartrite seronegativa. Registava alívio sintomático satisfatório com anti-inflamatórios não esteróides.

Cerca de quatro anos depois, passou a verificar aumento do número e da gravidade dos episódios de poliartralgias e/ou poliartrite, por vezes acompanhados de febre (38-39°C), sem queixas de outros órgãos ou sistemas. Estes episódios eram, curiosamente, ultrapassados após terapêutica empírica com amoxicilina + ácido clavulânico, registando-se um desaparecimento da febre e das manifestações articulares mantido por várias semanas, ainda que com remissões cada vez mais curtas.

Só cerca de oito meses antes do diagnóstico é que passou a associar-se um quadro de diarreia persistente com intensidade crescente, por vezes com restos alimentares mas sem sangue nem muco, acompanhada de perda progressiva de peso (8 kg em 8 meses). Passou também a apresentar uma dermatose descamativa hiperpigmentada e pruriginosa, localizada às extremidades e ao tronco, mas poupando pregas, couro cabeludo e unhas.

Cerca de três meses depois, face a um agravamento simultâneo de todas estas manifestações de poliartrite, febre e diarreia, foi internado no hospital da área de residência, com grande afundamento do estado geral. Os exames complementares de que fomos informados mostravam estudo endoscópico digestivo alto e baixo "não conclusivo", biópsia do cólon sem alterações e TAC abdominal apresentando "adenopatias retroperitoneais difusas e esplenomegalia ligeira".

Foi então colocada a hipótese diagnóstica de doença inflamatória intestinal e iniciada prova terapêutica com metilprednisolona e mesalazina, tendo-se verificado uma resolução do quadro febril mas, pelo contrário, manutenção da poliartrite e da diarreia e agravamento do estado geral, motivo pelo qual foi internado no nosso hospital, em Agosto do mesmo ano.

No seu passado não referia quaisquer alterações do sistema nervoso central, nomeadamente do estado de consciência, da memória, do humor, da presença de cefaleias, ou ainda de perturbações motoras ou sensitivas de qualquer natureza. Também nunca registou diminuição súbita da acuidade visual ou história de inflamações oculares, fenómeno de Raynaud, aftas orais, estomatite, sintomas respiratórios, cardiovasculares ou genitourinários.

Apresentava história de tabagismo (20 U.M.A.) e de hábitos alcoólicos moderados (40-60 g/dia, > 20 anos). Não referia estadias em países estrangeiros, nem comportamentos de

risco. Dava conta de história de arteriosclerose familiar.

Ao exame objectivo apresentava-se perfeitamente consciente, orientado e colaborante, mas francamente emagrecido (45 kg correspondentes a um IMC =16 kg/m<sup>2</sup>). Pressão arterial 100/50 mmHg. Mostrava uma glossite ligeira a moderada e, a nível cutâneo, verifica-se uma dermatose esfoliativa difusa, com zonas de hiperpigmentação no tronco e rarefacção pilosa difusa. O exame cárdio-pulmonar era normal. À palpação abdominal apresentava desconforto difuso e discreto timpanismo. Restante exame sem alterações, nomeadamente o de carácter reumatológico e neurológico.

Dos exames complementares eram de destacar: hemoglobina 10,0 g/dl; VGM 83,8 fl; cálcio 7,7 mg/dl; albumina 2,3 g/dl; TGP 150U/L; TGO 98 U/L; Gama GT 9 U/L; LDH 553 U/L; creatinina sérica 0,7 mg/dl; PCR 4,7 mg/dl; VS 77 mm 1ª hora; colesterol total 168 mg/dl; triglicérides 140 mg/dl; ferro 100 mg/dl; ferritina 1078 ng/gl.

As serologias para VIH 1 e 2, VHB e VHC foram negativas.

Tendo já aqueles múltiplos dados diagnósticos e sendo conhecedores dos resultados das terapêuticas anteriores, dirigimos o estudo complementar inicial para o intestino proximal, no sentido de comprovar a suspeita fundamentada de DW.

A enteroscopia revelou uma mucosa do duodeno distal e do jejuno coberta por placas amareladas, com erosões, friável e sangrando ao toque.

Foi realizada biópsia do duodeno distal cujo estudo anatómopatológico mostrou "erosão focal do epitélio superficial com atrofia e abaulamento das vilosidades; preenchimento maciço da lâmina própria por células macrofágicas de citoplasma amplo, francamente eosinófilo, contendo material PAS-positivo resistente à diástase" (Figs. 1 e 2).

Este dado veio confirmar o diagnóstico de DW e levou-nos a estabelecer terapêutica com penicilina G 1.2 UM e.v. + estreptomicina 1g e.v. por dia, durante catorze dias seguidos de cotrimoxazole 160-800 mg 2/dia.

A terapêutica veio a normalizar a temperatura em poucos dias e o estado geral registou também rápida melhoria, a par do desaparecimento da diarreia ao fim de uma semana e das artralguas ao fim de dois meses. O doente ficou totalmente assintomático a partir do segundo mês de tratamento.

Inicialmente previsto para um ano, o tratamento com cotrimoxazole foi interrompido ao fim de dez meses, por elevação das transaminases duas vezes acima do normal, não atribuíveis a outra causa. Estas alterações normalizaram cerca de um mês após a sua suspensão.

Actualmente, cerca de três anos após início da terapêutica e dois anos depois da sua suspensão, apresenta-se sem queixas, com 64 kg de peso (ganho de 19 kg) e tendo retomado por completo a sua actividade profissional.

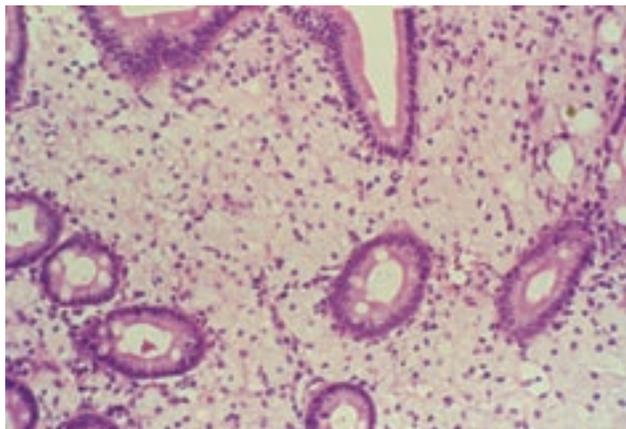


Fig. 1 – Mucosa duodenal com presença de abundante material na lâmina própria e de células histiocitárias com citoplasma claro e eosinófilo (hematoxilina-eosina, x200).

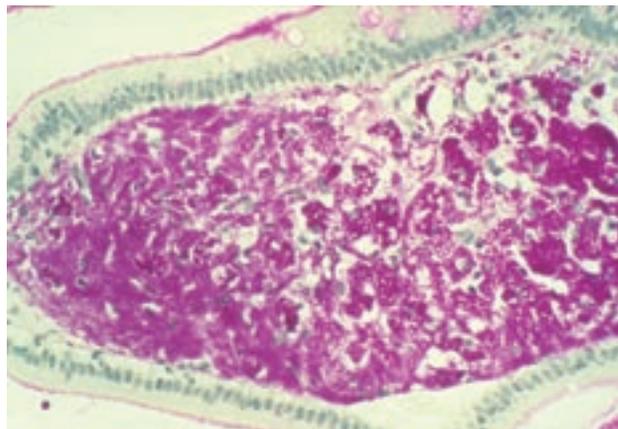


Fig. 2 – Vilosidade intestinal demonstrando que os referidos macrófagos da lâmina própria apresentam, no citoplasma, grânulos PAS fortemente positivos e diastase resistentes (PAS-D, x160).

### Diagnóstico diferencial

Temos, em resumo, a história de um homem de 45 anos, com poliartalgias, assimétricas, intermitentes, periféricas, migratórias e de ritmo misto, com sete anos de evolução. Apresentava episódios febris, desde três anos antes, ultrapassados com amoxicilina + ácido clavulânico, bem como diarreia e malnutrição crescentes nos oito meses anteriores, com emagrecimento marcado. VS e PCR elevadas. Factor reumatóide, ANA's e B27 negativos. Alterações das transaminases (três a quatro vezes o normal). Adenopatias retroperitoneais difusas e ligeira esplenomegalia (verificadas na TAC).

De uma forma meramente teórica e antes de termos acesso aos dados da enteroscopia, a primeira hipótese a colocar era, sem dúvida, a de DW, face à presença de poliartalgias com aquelas características de tipo “reactivo”, emagrecimento, diarreia e dores abdominais numa história com esta longa evolução. A associação a febre de origem desconhecida, anemia, hipoalbuminemia e linfadenopatias abdominais contribuíam também para isso. A hiperpigmentação cutânea é um sinal igualmente presente na DW.

O linfoma ou a tuberculose intestinal poderiam também explicar os sintomas gastrointestinais, a febre e as adenopatias retroperitoneais difusas, mas dificilmente explicariam sete anos de poliartropatia prévia.

A doença inflamatória crónica intestinal com poliartropatia inflamatória secundária, parcialmente resistente à corticoterapia e à mesalazina poderia ser outra hipótese. Porém, o estudo negativo do cólon, com biopsia local inconclusiva, não é compatível com esta hipótese.

Fica em aberto o grande grupo das artrites reactivas secundárias a infeções intestinais ou urinárias por bactérias como a Shigella, a Salmonella, a Yersinia, o Campylobacter ou a Chlamydia, entre outras. A longa história e a negatividade do HLA B27, tornam-nas pouco prováveis neste contexto.

A hipótese de sarcoidose intestinal, na ausência de quaisquer outras manifestações pulmonares ou de adenopatias mais difusas, parece também muito remota.

A doença de Still ou uma eventual doença celíaca do adulto, parecem também ser de excluir, tendo em conta todo o passado arrastado sem febre, marcado apenas pelas poliartalgias.

De facto, tendo o estudo complementar sido dirigido, logo numa primeira fase, no sentido de avaliar o estado da porção proximal do intestino delgado, o achado macroscópico e a sua análise histológica fizeram com que o diagnóstico definitivo de DW se impusesse, tornando as outras hipóteses meramente académicas.

O diagnóstico histopatológico da biopsia duodenal com atrofia das vilosidades e coloração PAS-positivo na lâmina própria e no interior dos macrófagos é difícil de confundir com outra etiologia. Excepcionalmente, as infeções por micobactérias atípicas associadas à infeção por VIH, podem apresentar um aspecto semelhante, mas não era o caso do nosso doente.

### Revisão

A doença de Whipple é extremamente rara. Entre 1907 e 1987 descreveram-se apenas cerca de 700 casos a nível mundial, com um registo de cerca de 30 novos casos por ano desde 1980.<sup>4</sup> Em Portugal, desde 1992, estão descritos apenas 10 casos,<sup>5-12</sup> alguns dos quais com curiosas formas de manifestação inicial, como as de carácter neurológico, com a complexidade diagnóstica que se pode antever para uma doença considerada como de expressão essencialmente digestiva.

Na revisão mais alargada sobre esta doença, englobando 664 casos,<sup>4</sup> verificou-se que existia uma marcada predileção para doentes do sexo masculino, de raça branca e ascendência europeia, sugerindo alguma predisposição genética para a colonização pela *T. whippelii*. Verificou-

### Quadro I – Sinais e sintomas mais frequentes na doença de Whipple

Sinais e Sintomas	%
Emagrecimento	70
Pressão arterial <110/60 mmHg	63
Linfoadenopatias	52
Hiperpigmentação da pele	47
Febre	38
Edemas periféricos	34
Glossite	22
Dor abdominal	48
Distensão abdominal	47
Massa abdominal	24
Manifestações do SNC	20
Ascite	8
Esplenomegalia	5

Adaptado de Maizel H, Ruffin J, Dobbins W. *Medicine* 1970; 49:175.

se, de facto, que 86% dos doentes são do sexo masculino, com uma idade média de diagnóstico de 49 anos. Só 1,5% não tinha descendência europeia e 66% dos doentes tinham alguma forma de contacto com o solo ou com animais.

A identificação desta bactéria só foi possível em 1992, após o desenvolvimento de novas técnicas de polymerase chain reaction (PCR), capazes de identificar o 16S RNA ribossómico bacteriano,<sup>13</sup> não só na mucosa intestinal e tecido linfático como noutros tecidos e fluidos (olho, sangue, válvulas cardíacas, líquidos sinovial e céfalo-raquidiano). A sua cultura intracelular, porém, só alguns anos mais tarde se veio a conseguir (1997), depois da inactivação dos monócitos do sangue periférico com interleucina-4.<sup>14</sup>

Apesar de identificado o agente causador da doença, a sua patogénese permanece obscura. Parece provável a existência de uma imunodeficiência subjacente por parte do hospedeiro (de carácter genético) a par de uma imunossupressão secundária, induzida pela própria bactéria.<sup>15</sup> No entanto, os doentes com DW não parecem ser susceptíveis a infecções oportunistas, nem a neoplasias.

Os sintomas da DW, como já citado de início, assentam na clássica téttrade de artralguas, emagrecimento, diarreia e dores abdominais.

Outros sinais e sintomas menos comuns podem também surgir, traduzindo a disseminação do agente por todo o organismo, tal como apresentado no *Quadro I*.

De entre as manifestações menos habituais contam-se as do sistema nervoso central (SNC), ainda que a falta de expressão clínica nem sempre traduza ausência de invasão destas estruturas.

Podem-se expressar, mais habitualmente, por alterações inespecíficas do estado de consciência, mas outras são consideradas patognomónicas da DW. É o caso da miórritmia óculo-mastigatória (movimentos rítmicos contínuos de convergência ocular, associados a contracções simultâneas dos músculos mastigatórios) e da miórritmia óculo-facio-esquelética (semelhante à anterior mas com contracções associadas aos músculos esqueléticos). Estas alterações são quase sempre acompanhadas de paralisia supranuclear do olhar vertical.<sup>16</sup> A demência pode surgir em estádios mais avançados da doença.

O envolvimento de outros órgãos, aparelhos ou sistemas é ainda menos frequente. É o caso de sinais e sintomas relacionados com o coração (pericardite e endocardite), pulmões (derrame pleural) ou com a pele e mucosas (púrpura não trombocitopénica).

De entre todo o quadro clínico, no entanto, o realce deve ser dado para a longa evolução das queixas articulares, sem outros sintomas focalizadores da doença subjacente, que alguns estudos mostram ter uma média de 6 anos de evolução.<sup>17</sup> Foi o que aconteceu no caso que agora apresentamos, em que as queixas de poliartalgias se começaram a desenvolver desde sete anos antes do aparecimento de qualquer outro sintoma e onde foi necessário terem decorrido mais de seis anos até ao aparecimento dos primeiros sintomas digestivos que puseram na pista do diagnóstico definitivo.

O tratamento é necessariamente antibiótico e tem de ser de longa duração.

Depois dos primeiros casos tratados com cloranfenicol,

### Quadro II – Tratamento antimicrobiano da doença de Whipple

Tratamento inicial	Penicilina G 1,2 UM e.v (ou Ceftriaxone 2g e.v para doença do SNC) + Estreptomicina 1g e.v diário durante 10 a 14 dias, seguidos de Cotrimoxazole (800/160 mg) 2/dia, durante 1 ano
Tratamento inicial se alérgico às sulfamidas	Penicilina G 1,2 UM e.v (ou Ceftriaxone 2g e.v para doença do SNC) + Estreptomicina 1g e.v diário durante 10 a 14 dias, seguidos de Cefixime 400 mg oral 2/dia ou Doxiciclina 100 mg oral 2/dia, durante 1 ano
Recidiva	Penicilina G 1,2 UM e.v (ou Ceftriaxone 2g e.v para doença do SNC) + Estreptomicina 1g e.v diário durante 10 a 14 dias, seguidos de Cotrimoxazole (800/160 mg) 2/dia ou de Cefixime 400 mg oral 2/dia ou Doxiciclina 100 mg oral 2/dia, durante 1 ou 2 anos

a tetraciclina veio a assumir-se como agente de escolha. Porém, o aparecimento de uma elevada percentagem de recidivas após a suspensão terapêutica<sup>18</sup> (35%), ainda maior se houvesse compromisso do SNC, levou a preferir o cotrimoxazole como antibiótico de eleição, aconselhando estes autores um tratamento inicial com penicilina e estreptomicina.

O *Quadro II* resume o esquema terapêutico actualmente mais sugerido.

O controlo é orientado pela clínica e pela evolução dos parâmetros inflamatórios (VS, PCR), sempre atento ao evoluir da enzimologia hepática e ao aparecimento de eventuais efeitos secundários que podem vir a surgir numa terapêutica tão arrastada.

### Agradecimentos

Queremos referir os apoios indispensáveis prestados pelas Dr.<sup>a</sup> Maria Augusta Cipriano, do Serviço de Anatomia Patológica dos HUC, no que diz respeito ao diagnóstico histológico e pela Dr.<sup>a</sup> Zita Romão, do Serviço de Gastroenterologia, que realizou a endoscopia digestiva alta e a biopsia jejunal.

### Bibliografia

- Whipple GH. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Johns Hopkins Hops Bull* 1907; 18:382.
- Black-Schaffer B. Tinctoral demonstration of glycoprotein in Whipple disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 72:225.
- Paulley, J. A case of Whipple's disease (intestinal lipodystrophy). *Gastroenterology* 1952; 22:128.
- Dobblins WO. Whipple's disease. Charles C Taylor, Springfield 1987.
- Conduto R, Namora dos Santos J, Brito D, Madeira H. Doença de Whipple. *Acta Med Port* 1992; 5(9): 499-505.
- Barrias S, Cerqueira R, Pedroto I, Saraiva MM, Doença de Whipple: a propósito de 2 casos clínicos. *GE-J Port Gastroentrol* 1995; 2(2): 63-67.
- Lopes VD, Farinha F, Bernardo JMA, Meireles AM. Doença de Whipple – revisão da literatura a propósito de mais um caso clínico. *Arq Med* 1996; 10(4): 260-265.
- Ribeiro JM, Rebocho L, Costa e Silva A, Lucas M, Victorino R. Doença de Whipple – a propósito de um caso clínico com uma forma rara de apresentação. *Rev Interno* 1997; 8(2): 69-74.
- Canhão H, Santos MJ, Leandro MJ, Coelho P, Pereira da Silva JA, Viana de Queiroz M. Doença de Whipple, uma causa rara de síndrome de mal-absorção e artrite: revisão teórica do tema, a propósito de um caso clínico. *Acta Reumatol Port* 2000;25(97):15-20.
- Marta M, Maia L, Mendonça T, Barros J, Lopes V, Caetano C, Rocha N, Monteiro L. Doença de Whipple com manifestações neurológicas inaugurais. *Sinapse* 2002;2(2):98.
- Silva M, Bragança I, Parreira M, Pedroso E, Miranda C. Doença de Whipple: um caso. *Med Interna* 2002;9(2):87-91.
- Santos E, Malheiro F, Vilas AP, Sequeira J, Madruga I, Abecassis P. Doença de Whipple: a propósito de um caso. *Med Interna* 2002;9(4):239-242.
- Relman D, Schmidt T, MacDermott R, Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Eng J Med* 1992; 327(5): 293-301.
- Schoedon G, Goldenberger D, Forrer R et al. Deactivation of macrophages with IL-4 is the key of the isolation of *Tropheryma whippelii*. *J Infect Dis* 1997; 176(3): 673-677.
- Ectors NL, Geobes KJ, De Vos RM et al. Whipple's disease: a histological, immunocytochemical and electron microscopic study of the small intestinal epithelium. *Gastroenterology* 1997; 172: 73.
- Louis ED, Lynch T, Kaufmann P, Fahn S, Odel J. Diagnostic guidelines in the central nervous system Whipple's disease. *Ann Neurol* 1996; 40(4): 561-568.
- Durand DV, Leconte C, Cathebras P et al. Whipple's disease. Review of 52 cases. The SNFMI Research Group on Whipple's Disease. *Société Nationale Française de Médecine Interne. Medicine (Baltimore)* 1997; 76(3): 170-184.
- Keinath RD, Merrel DE, Vlietstra R, Dobbins WO. Antibiotic treatment and relapse in Whipple's disease. Long-term follow-up of 88 patients. *Gastroenterology* 1985;88(6): 1867-1873.