

# Doença de Whipple – um caso

## Whipple's disease – a clinical case

**Marisa Silva\***, **Isabel Bragança\*\***, **Mário Parreira\*\*\***,  
**Ermelinda Pedroso\*\*\***, **Carlos Miranda§**.

### Resumo

**Os autores apresentam o caso de um homem de 61 anos, internado por emagrecimento e hemorragia digestiva.**

**A investigação efectuada permitiu o diagnóstico de doença de Whipple.**

**O tratamento com cotrimoxazol permitiu uma rápida recuperação clínica e laboratorial.**

**Actualmente mantém-se medicado e sem evidência clínica de recidiva.**

**Palavras chave: doença de Whipple, *Tropheryma whippelii***

### Abstract

**The authors present the case of a 61 year-old patient, admitted with a clinical picture characterized by digestive haemorrhage, and weight loss.**

**After investigation the diagnosis of Whipple disease was made.**

**Antibiotic therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole was efficacious and was followed by a rapid improvement of clinical and laboratory parameters.**

**Key words: Whipple's disease, *Tropheryma whippelii***

### Introdução

A hemorragia digestiva é uma causa frequente de internamento no Serviço de Urgência e/ou Enfermaria e de diagnóstico etiológico relativamente facilitado com a realização de exames endoscópicos. Neste artigo destacamos o caso clínico de um doente do sexo masculino, de 61 anos, admitido por caquexia e hemorragia digestiva manifestada por hematoquésias, cuja investigação permitiu o diagnóstico surpreendente de Doença de Whipple, não suspeitada na abordagem inicial da situação clínica.

\*Médica do Internato Complementar de Medicina

\*\*Assistente Eventual de Medicina Interna

\*\*\*Assistente Hospitalar de Medicina Interna

§Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

Serviço de Medicina 2 do Hospital de São Bernardo, Setúbal

Recebido para publicação a 13/07/01

A doença de Whipple<sup>1</sup> é uma doença sistémica caracterizada por febre, diarreia, má absorção com consequente perda de peso, adenopatias, poliartrite, hiperpigmentação cutânea e, ocasionalmente, por envolvimento do SNC ou manifestações cardíacas, como miocardite, pericardite e endocardite, esta última algumas vezes ocorrendo sem evidência de envolvimento gastrointestinal<sup>2</sup>.

Inicialmente descrita em 1907 por George Whipple<sup>3</sup>, só em 1961 foi possível a sua correlação com um agente infeccioso, após a visualização por microscopia electrónica de macrófagos gigantes contendo inclusões semelhantes a corpos baciliformes positivos para a coloração com ácido periódico de Schiff (PAS) e que corresponderiam a bactérias. A sua identificação não só em biopsia do intestino delgado, como também em outros tecidos e líquidos (pericárdio, endocárdio, gânglios linfáticos, líquido sinovial, pulmão, cérebro e meninges) atesta a sua natureza sistémica<sup>4</sup>.

Esta doença afecta predominantemente o sexo masculino e a raça branca, com uma idade média à data do diagnóstico de 49,1 anos<sup>4</sup>. Os limites de idade mínimo e máximo, descritos na literatura são, respectivamente, três meses e 83 anos. Embora haja referência relativamente ao aparecimento da doença de Whipple em irmãos, não existe nenhuma evidência que aponte um carácter familiar à mesma. O facto de os doentes muitas vezes residirem em pequenas áreas geográficas e trabalharem em ambiente rural, sugere a possibilidade de um factor epidemiológico, ainda não identificado, que poderá ser de natureza ambiental.

A presença de um quadro clínico clássico e de alterações radiológicas características no intestino delgado, alerta para o diagnóstico; no entanto, o mesmo só pode ser confirmado pelo exame histológico dos tecidos afectados.

Ainda hoje continua por esclarecer a patogenia da doença de Whipple, nomeadamente o papel de certas alterações imunológicas encontradas em alguns doentes, provavelmente em relação com a persistência do bacilo nos tecidos. O predomínio desta doença em homens de meia-idade poderá ser reflexo de maior susceptibilidade ao organismo causador, podendo apontar para um défice da imunidade celular e/ou tolerância imune, a qual permitiria a proliferação do bacilo.

Estudos imunológicos realizados mostraram um défice da imunidade celular, como o demonstram a anergia cutânea aos antigénios Candida, PPD e SK/SD e a diminuição da reactividade dos linfócitos aos mitogéneos<sup>5,6,7</sup>. Todavia, estas alterações verificaram-se em doentes não tratados e são influenciadas pela desnutrição acompanhante da doença, que provoca uma imunodeficiência secundária. A obstrução linfática e uma enteropatia com perda de proteína também contribuiriam para a diminuição de imunoglobulinas séricas.

O tratamento eficaz com antibióticos e a recuperação nutricional levam geralmente à normalização destas alterações.

A presença de imunocomplexos circulantes poderá também suportar a hipótese de um defeito subjacente na exclusão de antígenos ao nível da mucosa intestinal e desempenhar um papel na sintomatologia articular<sup>8</sup>.

A associação desta doença com o antígeno de histocompatibilidade da classe I, HLA B-27<sup>9</sup> poderia determinar a presença de tolerância imunológica e/ou imunodeficiência celular, o que não é confirmado por outros trabalhos<sup>10</sup>.

Mais significativo, foi o facto de se ter verificado a ocorrência de *Giardia lamblia* associadamente a esta doença, o que poderia também ser explicado por um defeito a nível das células T, condicionando uma forma de imunodeficiência local favorecedora do crescimento do bacilo e da proliferação da *Giardia*<sup>11</sup>. Apesar da referência a um caso de criptosporidiose intestinal e doença de Whipple<sup>12</sup>, é importante salientar que estes doentes não parecem predispostos a outras infecções ou doenças que sugiram comprometimento das células T<sup>13</sup>.

Um crescente estudo e compreensão desta doença, considerando os casos atípicos, critérios de diagnóstico e o conceito de infecção bacteriana como causa e/ou complicação, levou a uma terapêutica de sucesso e ao desenvolvimento de técnicas de diagnóstico nos casos em que não é possível análise anatomopatológica ou esta não é diagnóstica.

Em 1992, Relman et al.<sup>14</sup> utilizaram a PCR para amplificação do gene RNAr 16S de uma bactéria de tecidos de cinco doentes com doença de Whipple. Esta permitiu caracterizar o organismo *Tropheryma whippelii*, um actinomiceto gram-positivo, proporcionando um diagnóstico com base em genética molecular em doentes com sintomas atípicos.

Mais recentemente, Raoult et al.<sup>15</sup>, utilizando uma linhagem celular de fibroblastos humanos (HEL) infectados pelo bacilo, desenvolveram um teste serológico por imunofluorescência, extremamente útil, uma vez que possibilita o diagnóstico através do sangue periférico, particularmente importante em doentes com complicações graves, como a endocardite. A presença de anticorpos IgM num título superior a 1:50 parece estar associado<sup>15</sup> com a doença e seu envolvimento cardíaco. Este teste ainda não se encontra disponível, dada a ocorrência de reacções cruzadas, mas o crescimento do organismo num meio acelular proporcionará a preparação de antígenos selectivos para aumento da especificidade de reacções serológicas, permitindo também testes de sensibilidade aos antibióticos.

A excelente resposta a vários antibióticos torna a doença de Whipple facilmente controlável. Contudo, alguns doentes apresentam recidivas meses ou anos após a suspensão do antibiótico e mesmo durante o tratamento. O esquema terapêutico ideal, no que concerne quer ao antibiótico, quer à duração do tratamento, ainda não foi estabelecido.

### Caso clínico

M. A. S., doente do sexo masculino, 61 anos, raça branca, reformado, natural e residente em Alvalade e internado

a 21/5/98 no Serviço de Medicina 2 do Hospital S. Bernardo, para esclarecimento de quadro de caquexia e hematoquésias.

Aparentemente saudável até há três meses, altura em que inicia quadro clínico caracterizado por diarreia quantificada em 20 dejectões/dia, diurnas e nocturnas acompanhada de sangue escuro, anorexia, astenia e emagrecimento de 20 Kg durante este período. O doente era portador de EDA, clister opaco com duplo contraste e ecografia abdominal que não mostravam alterações.

Nos antecedentes pessoais era apenas relevante a existência de artralguas migratórias (joelhos, tornozelos, mãos e punhos), que vinham diminuindo de intensidade e frequência desde há um ano e nunca se acompanhando de sinais inflamatórios.

O doente negava febre e outros sintomas do foro digestivo, assim como quaisquer outros sintomas de órgãos ou sistemas.

Ao exame objectivo tratava-se de um doente desnutrido, com palidez da pele e mucosas, não apresentando hiperpigmentação cutânea ou adenopatias periféricas. Os exames do tórax e abdómen foram normais, bem como o neurológico.

Analicamente, destacava-se uma anemia microcítica (Hb 6.4g/dl) com sideremia, transferrina e ferritina baixas e provas de função hepática e renal normais. Realizou-se uma EDA e colonoscopia que não revelaram alterações. A ileoscopia não foi possível por intolerância do doente e instabilidade hemodinâmica. A ecografia abdominal mostrou edema de ansas intestinais no ângulo esplénico.

Durante o internamento não se verificaram dejectões diarreicas, mantendo episódios recorrentes de hematoquésias nos primeiros 12 dias na enfermaria, com posterior regressão espontânea e estabilização da hemoglobina após 2 UCE.

Considerando estarmos perante uma patologia infiltrativa do delgado, como um linfoma, doença inflamatória intestinal ou, menos provavelmente, tuberculose, que condicionavam um quadro de má absorção e hemorragia digestiva, realizou-se então uma TAC abdominal (*Fig. 1*). Nesta última eram evidentes múltiplas adenopatias, com diâmetros entre os 1,5 e os 2,5 cm a nível do mesentério, com envolvimento de ansas do intestino delgado e densificação da gordura a nível da raiz do mesentério.

Posteriormente é efectuada laparotomia exploradora com biopsia excisional de gânglio da raiz do mesentério e do ileo, que apresentava mucosa friável, erosões e hemorragia em toalha. O exame histológico revelou gânglio com arquitectura geral alterada por marcada dilatação dos sinusóides, estes preenchidos por vacúolos de lípidos e macrófagos de citoplasma PAS positivo, diástase resistente e mucosa intestinal de arquitectura vilositária alterada por extensa infiltração da mesma por macrófagos com as mesmas características e vacúolos de lípidos, compatível com Doença de Whipple (*Fig. 2 e 3*).

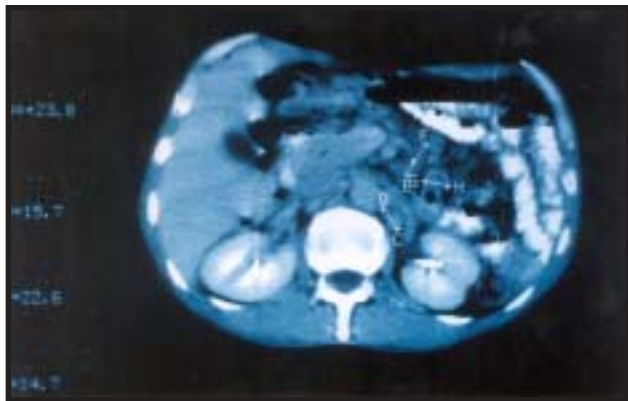


Fig. 1 - Tac Abdominal

Os doseamentos de carotenos e da D-xilose urinária encontravam-se baixos. Os níveis de imunoglobulinas estavam dentro da normalidade e as serologias virais para HIV e hepatites foram negativas.

O doente iniciou tratamento com cotrimoxazol 960 mg bid e sulfato ferroso, com desaparecimento de queixas do foro digestivo e ganho ponderal de 20 Kg em 2 meses. Actualmente é seguido em consulta de Gastreenterologia, mantendo terapêutica com cotrimoxazol e sem evidência clínica de recidiva.

Analicamente apresenta Hb de 15,6 g/dl e albumina 4,9 g/dl.

## Discussão

A doença de Whipple é multissistémica e de ocorrência rara. A sua manifestação sob a forma de hematoquéias<sup>16</sup> não é usual, apesar de, neste caso, estar associada a outras alterações intestinais, como a diarreia. Da sintomatologia acompanhante apenas havia a referir as poliartralgias migratórias, podendo os complexos imunes desempenhar um papel na patogénese dos sintomas articulares e artrite, muitas vezes observada nestes doentes.

O envolvimento cardíaco e do SNC é muitas vezes subclínico e pode ocorrer sem evidência clínica, histológica ou microbiológica de doença gastrointestinal, realçando a importância de armas diagnósticas específicas, como sejam os testes serológicos. Nestes casos a doença constitui um desafio para o médico, sendo os achados clínicos a sua única orientação.

No exame objectivo deste doente apenas era relevante a desnutrição e palidez, faltando os achados mais frequentes do quadro clínico clássico descrito por Whipple. As alterações laboratoriais da doença estão relacionadas com a má absorção intestinal, comprovada também neste doente pela prova da D-xilose e baixos níveis séricos de carotenos. A multiplicação excessiva da bactéria na lâmina própria da mucosa intestinal, não provocando resposta imune vigorosa, alerta para o facto de não ser reconhecida como imunologicamente estranha. Assim, o organismo é captado pelos macrófagos, cessando a sua divisão. No entanto

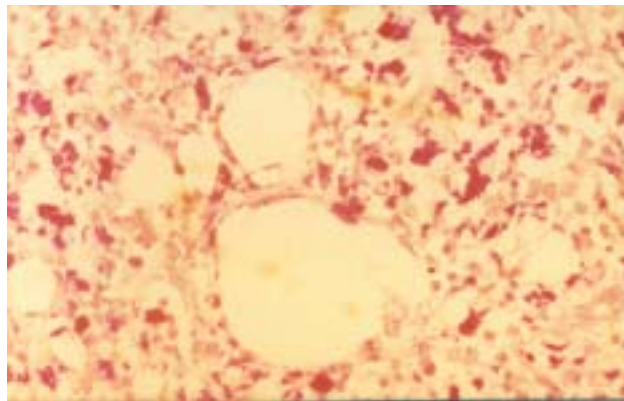


Fig. 2 - Gânglio

a sua destruição é incompleta. O preenchimento da lâmina própria por estes macrófagos, associado à obstrução linfática com enteropatia perdedora de proteína, seriam responsáveis pelo quadro de má absorção. Analiticamente era evidente ainda uma anemia por perdas hemáticas e carência de ferro e hipoalbuminemia, alterações frequentemente encontradas nos restantes casos descritos na literatura.

Desde o princípio que parecia tratar-se de patologia primária do delgado, visto não haver história de iatrogenia justificativa das perdas hemáticas e a EDA e colonoscopia serem normais. Dada a inexistência de quaisquer alterações nos exames endoscópicos não foram realizadas biopsias.

Neste caso não foi realizado um exame radiológico do intestino delgado, por o mesmo não ser possível em tempo útil e pelo facto do resultado da tomografia axial computadorizada ter revelado múltiplas adenopatias, possibilitando o diagnóstico por exame histológico de biopsia de gânglio e intestino delgado.

Todavia saliente-se que, mesmo em presença do quadro clínico clássico da doença, inclusive com alterações radiológicas características do intestino delgado, o diagnóstico definitivo tem de ser confirmado pelo exame histológico

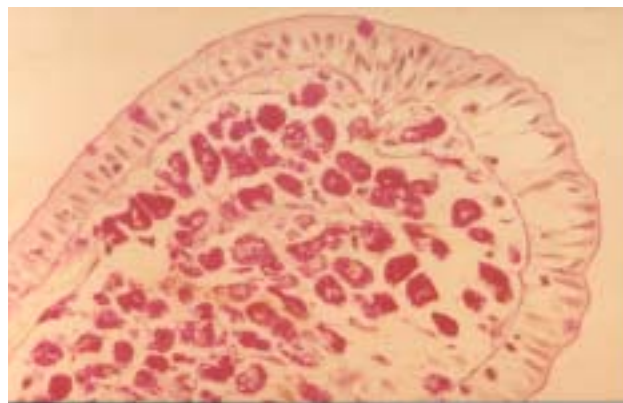


Fig. 3 - Vilosidade Intestinal



co dos tecidos afectados. As alterações histológicas encontradas em biopsias do intestino delgado são específicas, sendo a presença de uma mucosa eritematosa, friável e com erosões, uma forma de apresentação rara<sup>17</sup>. A existência de macrófagos PAS-positivos não é patognomónica, uma vez que podem ser encontrados em doentes com SIDA e infecção por *Mycobacterium avium*, em que a lâmina própria intestinal apresenta macrófagos PAS-positivos, mas com bacilos intracelulares acido-resistentes<sup>18</sup>.

Uma reacção inflamatória granulomatosa assemelhando-se à sarcoidose pode ocorrer na doença de Whipple, com alterações granulomatosas, principalmente no fígado, mesentério e gânglios linfáticos, mas também no intestino, cérebro e pulmão. Refira-se ainda a publicação de casos de associações raras com a doença de Whipple, como a amiloidose renal, glomerulonefrite embólica secundária a endocardite vegetante e tendência trombótica em relação provável com o aumento da actividade pró-coagulante dos monócitos, na doença não tratada<sup>19,20,21</sup>.

O tratamento consiste na administração de antibióticos e, apesar de serem muitos os esquemas terapêuticos propostos, o regime ideal, no que diz respeito ao antibiótico e duração do tratamento, permanece sem resposta. Múltiplos antibióticos têm sido utilizados, como a penicilina associada a estreptomicina, tetraciclina, cotrimoxazol, eritromicina, cloranfenicol e cefalosporinas de terceira geração. O crescente reconhecimento de manifestações neurológicas meses ou anos após tratamento eficaz, ou durante o mesmo, sugere que o SNC é um abrigo seguro para o bacilo. O envolvimento do SNC pode deixar sequelas graves e definitivas, como sejam a oftalmoplegia e síndrome demencial, advogando-se a utilização de antibióticos que atravessem a barreira hematoencefálica e que atinjam no liquor concentrações bactericidas para aquele agente<sup>22</sup>. O tratamento com tetraciclina ou penicilina não é totalmente eficaz se houver envolvimento subclínico cerebral, pelo facto destes antibióticos não penetrarem adequadamente nas meninges não inflamadas. Por outro lado, o cotrimoxazol penetra nas mesmas, atingindo os receptores dos leucócitos e sendo eficaz após administração oral e por período prolongado. A sua eficácia na recidiva do SNC levou a que fosse uniformemente utilizado no tratamento desta doença, sendo o antibiótico de 1ª linha. Embora alguns autores recomendem um tratamento inicial endovenoso com penicilina (1,2 MU 8/8h) e estreptomicina (1g/dia), durante duas semanas, não foi estabelecido claro benefício nesta abordagem. Em doentes que sofreram recidiva sob tratamento com o cotrimoxazol, foi obtida remissão clínica com a administração de ceftriaxone e cefixima<sup>23,3</sup>, e os mesmos podem ser utilizados inicialmente se houver intolerância ao cotrimoxazol. Neste último caso pode iniciar-se o tratamento com ceftriaxone EV durante uma semana e, posteriormente, mantê-lo com cefixima, amoxicilina e/ou tetraciclina via oral. A duração óptima do tratamento ainda per-

manece sem resposta, mas não deve ser inferior a dois anos e, se for bem tolerado, deverá ser prolongado por vários anos, opção que tomámos neste doente. Associadamente à terapêutica antibiótica, deve fazer-se correcção de défices nutricionais e administrar-se ácido fólico no tratamento prolongado com cotrimoxazol. As recaídas ocorrem em média após 4,2 anos, justificando um acompanhamento clínico durante pelo menos 10 anos, com monitorização clínica e laboratorial, tendo como objectivo a normalização dos parâmetros de absorção intestinal e a regressão das alterações histológicas. No caso de recidiva cerebral na ausência de sintomatologia gastrointestinal, o tratamento só pode ser suspenso após negatificação da PCR no liquor<sup>3</sup>. Saliente-se que a obtenção de biopsias duodenais (por endoscopia digestiva alta) ou jejunais (por cápsula de Crosby) são importantes, não só para o diagnóstico, mas também na vigilância e monitorização da terapêutica, aspecto importante na decisão quanto ao momento para terminar a mesma, uma vez que esta se prolonga no mínimo por dois anos e, ao fim deste tempo, a confirmação do desaparecimento dos macrófagos PAS + constitui factor decisivo.

Neste doente, a resposta ao tratamento traduziu-se pelo desaparecimento dos sintomas do foro digestivo, um rápido aumento de peso e por normalização dos valores laboratoriais, sem esquecer o suporte vitamínico adequado, particularmente no doente com má absorção e terapêutica prolongada com cotrimoxazol.

Uma vez obtida a remissão clínica, não é recomendado *follow-up* com biopsias intestinais, dada a persistência, por período prolongado, de macrófagos PAS-positivos na lâmina própria, contrariamente aos bacilos livres, que rapidamente desaparecem após início de terapêutica adequada. No entanto, recomenda-se uma avaliação histológica ao fim de 2 anos de tratamento.

Antes de 1952 tratava-se de uma doença fatal, mas actualmente o seu prognóstico é excelente, mercê da eficácia dos antibióticos de que podemos dispor, devendo os doentes permanecer em vigilância por tempo indeterminado, no sentido da detecção precoce de recidiva, que, quando envolve o SNC ou coração pode deixar sequelas graves.

No futuro, o desenvolvimento de testes serológicos mais específicos, o aperfeiçoamento de processos de cultura, bem como a manutenção do uso de métodos moleculares, permitirá a identificação de outras doenças humanas causadas por este patógeno.

## Bibliografia

1. Vital-Durand D, Lecomte C, Cathebras P, Rousset H, Godeau P. Whipple disease: Clinical review of 52 cases. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76:170-184.
2. Jacques G.H. Gubler et al. Whipple Endocarditis without Overt Gastrointestinal Disease: Report of Four Cases. *Ann. Intern. Med* 1999; 131:112-116.
3. Mark C. Flemmer, MD and Ronald W. Flenner, MD Toward a New Understanding of Whipple's Disease. *Current Gastroenterology Reports* 2000, 2: 299-304.

4. Fleming JL, Wiesner RH, Shorter RG. Whipple disease: clinical, biochemical and histopathologic features and assessment of treatment in 29 patients. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:539-551.
5. Dobbins WO III. Is there an immune deficit in Whipple disease? *Dig Dis Sci* 1981; 26: 247-252.
6. Kent SP, Kirkpatrick PM. Whipple disease. Immunological and histochemical studies of eight cases. *Arch Pathol Lab Med* 1980; 104: 544-547.
7. Groll A, Valberg LS, Simon JB et al. Immunological defect in Whipple's disease. *Gastroenterology*; 1972; 63:943.
8. Kwitko AO, Shearman DJC, Mckenzie PE et al. Whipple's disease: a case with circulating immune complexes. *Gastroenterology* 1980; 79: 1318-1323.
9. Feurle GE, Dorken B, Schopf E et al. HLA B27 and defects in the T-cell system in Whipple's disease. *Eur J Clin Invest* 1979; 9: 385-389.
10. Bai JC, Mota AH, Mauriño E et al. Class I and Class II antigens in a homogeneous Argentinean population with Whipple's disease: lack of association with HLA B27. *Am J Gastroenter* 1991; 8:992-994.
11. Cruz I, Ricardo JL, Moura Nunes, et al. Doença de Whipple associada a giardiase: coerente ou coincidente? *Rev Soc Port Gastro* 1986; 3:340-347.
12. Maliha Gm, Hepps KS, Maia DM et al. Whipple disease can mimic chronic AIDS enteropathy. *Am J Gastroenterol* 1991; 86,1:79-81.
13. Trier JS. Whipple disease. *Sleisenger and Fordtran. Gastrointestinal disease* 1993; 2 (54):1118-1127.
14. Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 293-301.
15. Raoult D, Birg ML, La Scola B et al. Cultivation of the bacillus of Whipple disease. *N Engl J Med* 2000; 342:620-625.
16. Feldman and Price G. Intestinal bleeding in patients with Whipple disease. *Gastroenterology* 1989; 96(4): 1207-1209.
17. Ewers HR, Gash J, Hamburger B et al. Endoscopic documentation of Whipple disease. *Endoscopy* 1976;8:160-171.
18. Guerin JM, Lebiez PE, Tibourtime O et al. Pseudo-maladie de Whipple au cours d'un syndrome d' immunodéficit acquis. *La Presse Medicale* 1987; 16: 781.
19. Sander S. Whipple disease associated with amyloidosis. *Acta Patholo Microbiol Scand* 1984; 61:530-536.
20. Kraunz RF. Whipple disease with cardiac and renal abnormalities. *Arch Intern Med* 1969; 123:701-706.
21. Ottaway CA, Warren RE, Saibil FG, Fung LS, Levy GA. Monocyte procoagulant activity in Whipple disease. *J. Clin Immunol* 1984; 4(5): 348-358.
22. Montes R, Reñé Espinet JM. Enfermedad de Whipple: consideraciones diagnósticas y terapéuticas. *Rev Esp Enf Digest* 1992; 81:58-59.
23. Cooper GS, Blades EW, Remler BF et al. Central nervous system Whipple's disease: relapse during therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole and remission with cefixime. *Gastroenterology* 1994; 106: 782-786.