

Doença de Whipple - a propósito de um caso

Whipple's Disease – a clinical case-report

Eugénia Santos*, Filipa Malheiro*, Ana Paula Vilas*, João Sequeira**, Isabel
Madruga**, Pedro Abecasis***

* Médica do Internato Complementar de Medicina Interna

** Assistente Hospitalar de Medicina Interna

*** Director do Serviço de Medicina I e Professor da Universidade Nova de Lisboa

Serviço de Medicina I, Hospital de Egas Moniz, Lisboa

Resumo

Descreve-se um caso de doença de Whipple em que ocorreu uma reacção de Jarisch-Herxheimer. Obteve-se o diagnóstico pelo método clássico: a histologia. Discute-se, este caso à luz dos novos conhecimentos acerca da patogénese, diagnóstico, tratamento e “follow-up” desta doença rara mas possivelmente fatal (se não tratada), nomeadamente o défice imunitário e os novos métodos de diagnóstico como a técnica de “polimerase chain reaction” (PCR) e o teste serológico (imunofluorescência).

Palavras chave: Whipple, *Tropheryma whippelii*, PCR, imunofluorescência, défice imunitário, reacção de Jarisch-Herxheimer

Abstract

We describe a case of Whipple's disease in which a Jarisch-Herxheimer reaction occurred. Diagnosis was made in the standard way: histology. We then discuss this case with update information on pathogenesis, diagnosis, treatment and follow-up of this rare but possibly fatal illness if left untreated, namely the immune defect and the new diagnostic methods such as the PCR technique and the immunofluorescence serologic test.

Key words: Whipple, *Tropheryma whippelii*, PCR, immunofluorescence, immune defect, Jarisch-Herxheimer reaction

Introdução

A doença de Whipple é uma infecção bacteriana sistémica mas o diagnóstico dependia, até recentemente, inteiramente da histologia. Actualmente, a técnica de “polimerase chain reaction” PCR é um método importante e está a ser desenvolvido um teste serológico (imunofluorescência). Pensa-se actualmente que, para além da

infecção pelo *Tropheryma whippelii*, existem nas células mononucleares défices imunitários (de expressão de CD11b) e um aumento de expressão de CD58, que “jogam” um papel importante na patogénese desta doença, como factores predisponentes que enfraquecem a capacidade do hospedeiro para combater bacilos intracelulares. É importante ter esta doença em mente, apesar da sua raridade, sobretudo porque pode ser fatal quando não tratada. Actualmente, admite-se que o espectro clínico desta doença é bastante mais lato que a característica síndrome de mal-absorção, podendo afectar virtualmente quase todos os órgãos.

Caso clínico

Um homem de raça caucasiana, com 56 anos, foi internado por diarreia, emagrecimento, anorexia e fadiga. Dos antecedentes pessoais destaca-se apenas epilepsia pós-traumática, medicada de 1967 a 1975.

Cerca de oito anos antes do internamento, o doente iniciou quadro de crises transitórias e recorrentes de poliartrite migratória e simétrica, sobretudo das articulações das mãos, punhos, pés e joelhos (mas também das articulações da coluna cervical e lombar). Estas crises duravam cerca de um a dois dias e aliviavam espontâneamente. À parte deste quadro e sem relação aparente com ele, o doente também começou a referir episódios febris (até 38° C) e de dores abdominais difusas tipo moinha. Estes episódios não se acompanhavam de alterações do trânsito intestinal e geralmente cediam espontâneamente em menos de 24 horas.

Quatro meses antes do internamento, iniciou quadro de diarreia aquosa (1-2 dejecções/dia) sem sangue, muco ou pús, acompanhada de anorexia, emagrecimento (de mais de 10% do seu peso habitual) e fadiga.

Do exame objectivo, à entrada, salientava-se apenas hiperpigmentação cutânea, sendo de resto normal. Analiticamente, destacava-se ligeiro aumento da velocidade de sedimentação (VS) (34 mm/h), discreta eosinofilia ($0,5 \times 10^9/l$) e uma ligeira hipoalbuminemia (3,1 mg/dl). O estudo imunológico revelou apenas anticorpos antinucleares (ANA) com um título de 1/80, com um padrão nucleolar. O teste da D-xilose revelou-se positivo (21,5 mg/dl, para um valor de referência de >30 mg/dl). A endoscopia digestiva alta (EDA) e a colonoscopia não revelaram alterações, mas, ainda assim, foram colhidas biopsias duodenais. O trânsito intestinal mostrou distensão das ansas intestinais, associada a espessamento da parede das pregas mucosas e a um aspecto nodular da parede. A tomografia axial computadorizada (TAC) abdominal revelou adenopatias retroperitoneais. Obtivemos então o resultado da biopsia duodenal previamente efectuada que mostrava infiltração da mucosa por macrófagos “esponjosos” contendo grânulos que apresentavam coloração PAS positivos (*Figs. 1 e 2*). Isto conduziu-nos ao diagnóstico de doença de Whipple.

Iniciou-se terapêutica com cotrimoxazol (960 mg, de 12/12 horas). Às 24 horas após o início da terapêutica, surgiu quadro de febre e mialgias generalizadas que desapareceram espontaneamente cerca de quatro dias depois, interpretado como uma reacção de Jarisch-Herxheimer. O doente manteve esta terapêutica antibiótica durante quase dois anos, mantendo remissão completa de todo o quadro clínico.

Discussão

A doença de Whipple, também conhecida lipodistrofia intestinal, é uma doença sistémica infecciosa crónica e rara que envolve, sobretudo, o intestino, mas que pode também envolver qualquer outro tecido ou órgão, como os gânglios linfáticos, o coração, o sistema nervoso central (SNC), os olhos, os pulmões, o fígado, a medula

óssea, a sinovial ou a pele. O seu agente etiológico, o *Tropheryma whippelii*, só foi isolado em 1992¹ e foi nomeado em honra a G. H. Whipple, que descreveu pela primeira vez a doença em 1907. É uma bactéria gram positiva e PAS positiva. Já foi identificada quer inter quer intracelularmente. O mecanismo de contaminação do homem não está ainda esclarecido. A bactéria pertence à família das Actinobacterias^{1,2}, conhecidas como bactérias do solo e da água, e já foi isolada em amostras de água ambiental², o que pode explicar a elevada taxa de agricultores afectados por esta doença³. A via oral já foi sugerida² como via de contágio, mas isto ainda não foi provado. Não há nenhuma evidência de transmissão inter-humana. Permanecem ainda por esclarecer várias outras dúvidas, como, por exemplo, se o *Tropheryma whippelii* é um comensal humano habitual, ou se está associado a outras doenças humanas, como a sarcoidose (como sugerido por ocasionais semelhanças descritas^{1,4,5}). As diferenças na resposta imune a este bacilo constituiriam a explicação sugerida para as diferenças nas manifestações clínicas entre os vários hospedeiros.

A doença de Whipple geralmente surge em homens de meia idade e de raça caucasiana. Este predomínio da doença no sexo masculino (73-95%, de acordo com a literatura³) é bem conhecido, apesar de inexplicável. A apresentação típica desta doença é dominada pela famosa tríade de diarreia, emagrecimento e mal-absorção, descrita em cerca de 85% dos casos no momento do diagnóstico³. Geralmente é precedida, em meses ou anos, por outros sintomas, como poliartrite migratória não erosiva (67%) (mais frequentemente periférica, mas, por vezes, associada também a um envolvimento axial, sob a forma de curtos surtos), sintomas gastrintestinais (15%), sintomas constitucionais (13%) (como súbitos surtos de febre recorrente, emagrecimento e fadiga) e manifestações neurológicas (4%)³. A hiperpigmentação

cutânea está descrita em cerca de 30-60% dos casos³. O caso apresentado é, portanto, típico. A raridade da doença obrigou-nos, no entanto, a excluir outras doenças, como uma neoplasia oculta, uma doença inflamatória intestinal ou uma conectivopatia.

Os achados laboratoriais são geralmente inespecíficos. O caso apresentado é exemplo disso: existia apenas elevação da VS, eosinofilia e hipoalbuminemia³.

Numa revisão de casos recentemente publicada³, a linfadenopatia foi detectada em 11 dos 16 doentes que efectuaram TAC ou ecografia abdominais; é geralmente abdominal, como no caso presentemente descrito, embora também tenham sido descritas adenopatias mediastínicas³. O trânsito intestinal pode ajudar no diagnóstico, se evidenciar espessamento das pregas da mucosa ou distensão do intestino delgado, mas pode não apresentar alterações em cerca de 30% dos doentes³.

As várias tentativas de obter culturas do *Tropheryma whippelii* não foram bem sucedidas até muito recentemente. Em 1997, a bactéria foi, pela primeira vez, isolada e cultivada, usando macrófagos e interleucina 4 (IL4)⁶. No entanto, o isolamento bacteriano em subculturas não foi possível até ao ano 2000, quando, finalmente, uma estirpe do *Tropheryma whippelii* foi mantida em cultura⁷. No nosso caso, como na maioria, o diagnóstico foi obtido através da identificação histológica de macrófagos esponjosos (“foamy macrophages”) infiltrando a *lâmina própria* das biopsias do intestino delgado. Estes macrófagos têm inclusões PAS positivas que constituem a “marca registada” da doença, mas não são patognomónicos (porque estas inclusões PAS positivas também estão descritas na infecção por *Mycobacterium avium* intracelular, embora também sejam álcool-ácido resistentes). Actualmente, a técnica de PCR permite-nos o isolamento do DNA da bactéria em vários tecidos, como as biopsias de intestino delgado^{8,9,10}, mas também noutros tecidos/células como o cérebro¹¹⁻¹², os gânglios linfáticos⁹, o líquido cefalorraquidiano (LCR)¹¹, o sangue

periférico^{10,13-15}, o líquido pleural¹³, a sinovial¹⁶ e fezes. Esta técnica apresenta sensibilidade e especificidade elevadas quando usada para confirmar o diagnóstico e monitorizar a resposta à terapêutica, o que até agora só era possível com biopsias intestinais seriadas. A técnica de PCR permite-nos distinguir a doença de Whipple de outras doenças clínicas e histologicamente semelhantes, como a infecção por *Mycobacterium avium* intracelular^{1,17,18} ou a malacoplaquia¹⁹, uma doença granulomatosa crónica rara com características histológicas semelhantes, à excepção da identificação de corpos de Michaelis-Gutmann actualmente associados a *Rhodococcus*. O teste serológico, um teste de imunofluorescência para detecção de antígenos específicos deste agente, desenvolvido muito recentemente⁷ e em fase de validação para uso em rotina, revelar-se-á, no futuro, de bastante utilidade, no diagnóstico da doença de Whipple.

A abordagem terapêutica da doença de Whipple tem-se modificado ao longo do tempo. Actualmente, o regime recomendado é cotrimoxazol^{20,21}, na dose de 960 mg, de 12/12 horas, durante, 12-24 meses pelo menos. Esta terapêutica pode ser precedida por penicilina G (1,2 milhões de unidades/dia, intravenosa, durante 2 semanas)^{20,21} ou estreptomicina intramuscular, (1 g/dia)^{20,21} ou ceftriaxone intramuscular (2 g, 12/12 horas)²². Em caso de alergia ao cotrimoxazol, as alternativas são o cefixime²³ ou o cloranfenicol. Os recentes avanços no conhecimento da fisiopatologia desta doença permitem-nos entender estas opções terapêuticas. Foi demonstrado um défice persistente da expressão de CD11b (a cadeia α do receptor do complemento) e uma elevação transitória, em períodos de actividade da doença, da expressão de CD58 (marcador da activação celular) e de CD8 nas células mononucleadas do sangue periférico²⁴. Estas alterações provavelmente alteram a capacidade de combater bactérias intracelulares, como o *Tropheryma whippelii*. Daqui resulta a necessidade de

tratamento prolongado com um antibiótico que tenha boa penetração intracelular. A preferência pelo cotrimoxazol (assim como pelo cloranfenicol, cefixime ou ceftriaxone) também está relacionada com uma boa penetração no SNC, através da barreira hematoencefálica, porque o facto de o SNC se poder tornar num “santuário” para a bactéria durante o tratamento antibiótico provavelmente explica o facto de as recorrências da doença ocorrerem frequentemente no SNC, mesmo quando este não estava atingido inicialmente. A remissão completa dos sintomas é geralmente obtida ao fim de alguns dias ou semanas de tratamento, em cerca de 90% dos casos. A regressão histológica e a negativização do PCR são mais “lentas”. A recidiva é muito frequente (cerca de 1/3 dos casos), mesmo sob tratamento óptimo. A terapêutica de primeira linha também é preconizada para as recidivas, excepto se estas ocorrerem sob terapia. No caso descrito, não se registou ainda qualquer evidência de recidiva. Nesta doença, uma terapêutica antibiótica eficaz pode ser questão de vida ou morte. Esta é a importância de manter sempre em mente esta doença tão rara.

A reacção de Jarisch-Herxheimer só está descrita num outro caso de doença de Whipple²⁵. Pensamos que o doente descrito teve uma reacção destas devido à estreita relação entre os sintomas e o início da antibioterapia. Os mecanismos fisiopatológicos não são ainda conhecidos. Alguns autores admitem que a libertação de endotoxinas bacterianas, desencadeada pela morte bacteriana, pode ser o mecanismo fisiopatológico básico desta reacção.

Agradecimentos

Agradecemos a colaboração do Dr. Andrade no campo da anatomia patológica.

Bibliografia

1. Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 293-301.
2. Maiwald M, Schuhmacher F, Ditton H-J, Von Herbay A. Environmental occurrence of Whipple's disease bacterium (*Tropheryma whippelii*). *Appl Environ Microbiol* 1998; 64 (2): 760-762.
3. Durand DV, Lecomte C, Cathebras P, Rousset H, Godeau P, SNFMI Research Group on Whipple disease. Whipple's disease. Clinical review of 52 cases. *Medicine* 1997; 76: 170-184.
4. Southern JF, Moscicki RA, Magro C, Dickersin GR, Fallon JT, Bloch KJ. Lymphedema, lymphocytic myocarditis and sarcoidlike granulomatosis-manifestations of Whipple's disease. *JAMA* 1989; 261(10): 1467-1470.
5. Cho C, Linscheer WG, Hirschhorn MA, Ashutosh K. Sarcoidlike granulomas as an early manifestation of Whipple's disease. *Gastroenterology* 1984; 87: 941-947.
6. Schoeden G, Goldenberger D, Forrer R, Gunz A, Dutly F, Hochli M, Altwegg M, Schaffner A. Deactivation of macrophages with IL-4 is the key to the isolation of *Tropheryma whippelii*. *J Infect Dis* 1997; 176: 672-677.
7. Raoult D, Birg ML, La Scola B, Fournier PE, Enea M, Lepidi H, Roux V, Piette J-C, Vandenesch F, Durand DV, Marrie TJ. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 620-625.
8. Von Herbay A, Ditton H-J, Maiwald M. Diagnostic application of polymerase chain reaction assay for the Whipple's disease bacterium to intestinal biopsies. *Gastroenterology* 1996; 110: 1735-1743.

9. Ramzan NN, Loftus Jr E, Burgart LJ, Rooney M, Batts KP, Wiesnar RH, Fredricks DN, Relman DA. Diagnosis and monitoring of Whipple's disease by polymerase chain reaction. *Ann Intern Med* 1997; 126: 520-527.
10. Muller C, Petermann D, Stain C, Riemer H, Vogelsang H, Schnider P, Zeiler K, Wrba F. Whipple's disease: comparison of histology with diagnosis based on polymerase chain reaction in four consecutive cases. *Gut* 1997; 40: 425-427.
11. Von Herbay A, Ditton H-J, Schuhmacher F, Maiwald M. Whipple's disease: staging and monitoring by cytology and polymerase chain reaction analysis of cerebrospinal fluid. *Gastroenterology* 1997; 113: 434-441.
12. Lynch T, Odel J, Fredricks DN, Louis ED, Forman S, Rotterdam H, Fahn S, Relman DA. Polymerase chain reaction-based detection of *Tropheryma whippelii* in central nervous system Whipple's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 120-124.
13. Muller C, Stain C, Burghuber O. *Tropheryma whippelii* in peripheral blood mononuclear cells and cells of pleural effusion. *Lancet* 1993; 341: 701.
14. Marth T, Fredricks D, Strober W, Relman DA. Limited role for PCR-based diagnosis of Whipple's disease from peripheral blood mononuclear cells. *Lancet* 1996; 348: 66-67.
15. Lowsky R, Archer GL, Fyles G, Minden M, Curtis J, Messner H, Atkins H, Patterson B, Willey BM, McGeer A. Brief report: Diagnosis of Whipple's disease by molecular analysis of peripheral blood. *New Engl J Med* 1994; 331: 1343-1346.
16. O'Duffy JD et al. Whipple's arthritis: direct detection of *Tropheryma whippelii* in synovial fluid and tissue. *Arthritis Rheum* 1999; 42(4): 812-817.
17. Tasken K, Schulz T, Elgjo K, Skullerud K, Relman D, Brubakk O. Diagnostic utility of the polymerase chain reaction in two cases of suspected Whipple's disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 801-803.

18. Gillin JS, Urmacher C, West R, Shike M. Disseminated Mycobacterium avium-intracellular infection in acquired immunodeficiency syndrome mimicking Whipple's disease. *Gastroenterology* 1983;85:1187-1191.
19. Julie C, Rouveix E. Malakoplakie ou pseudo-maladie de Whipple? A propos d'un granulome bronchique chez un patient atteint du sida. *Ann Pathol* 1992; 12(1): 43-44.
20. 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: 1867-1873.
21. Singer R. Diagnosis and treatment of Whipple's disease. *Drugs* 1998; 55(5): 699-704.
22. Adler CH, Galetta SL. Oculo-facial-skeletal myorhythmia in Whipple's disease: treatment with ceftriaxone. *Annals of Internal Medicine* 1990; 112: 467-469.
23. Cooper GS, Blades EW, Remler BF, Salata RA, Bennert KW, Jacobs GH. Central nervous system Whipple's disease: Relapse during therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole and remission with cefixime. *Gastroenterology* 1994; 106: 782-786.
24. Marth T, Roux M, Von Herbay A, Meuer SC, Feurle GE. Persistent reduction of complement receptor 3 α -chain expressing mononuclear blood cells and transient inhibitory serum factors in Whipple's disease. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1994; 72(2): 217-226.
25. Playford RJ, Schulenburg, Herrington CS, Hodgson HJF. Whipple's disease complicated by a retinal Jarish-Herxheimer reaction: a case report. *Gut* 1992; 33: 132-134.

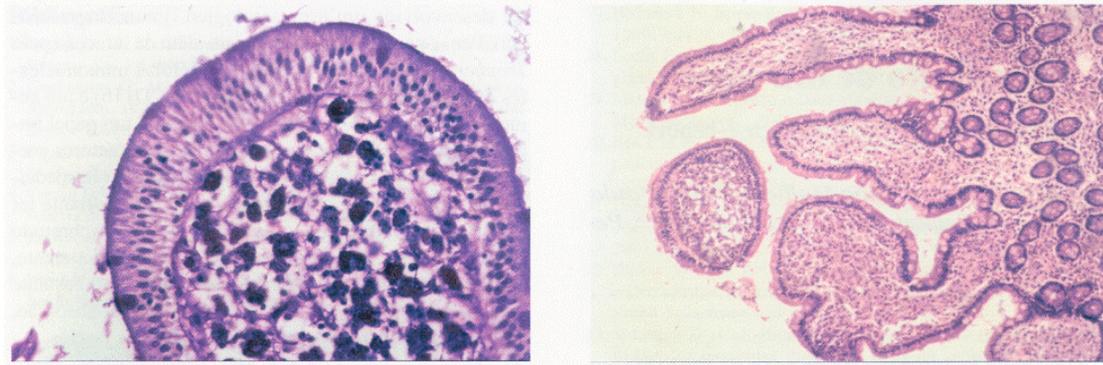


Figura 1 e 2

A biopsia duodenal mostra infiltração da mucosa por macrófagos “esponjosos” contendo grânulos que apresentavam coloração PAS positivo.