

DOENÇA DE WHIPPLE – RELATO DE CASO CLÍNICO

COSTA, Gabriela Bragheto da¹
BERTUOL, Jackson Vinicius²
BONATTO, Mauro Willemann³
SAGAE, Univaldo Etsuo⁴

RESUMO

A Doença de Whipple (DW) é uma infecção multissistêmica crônica causada pelo bacilo *Tropheryma whipplei* (TW). Mais comumente afeta homens caucasianos de meia-idade. É, primariamente, uma doença gastrointestinal, manifestada como síndrome de má absorção, mas suas características clínicas são bastante inespecíficas, podendo afetar diferentes sistemas (articular, SNC, cardiovascular). Isso dificulta o diagnóstico, que é realizado através de endoscopia e biópsia intestinal. Estudos apontam a ocorrência, em todo o mundo, de 12 novos casos da doença ao ano, mas sua real incidência não está clara e este, provavelmente, é um número subestimado. Apesar disso, deve ser considerada como importante diagnóstico diferencial em pacientes com quadro consumptivo. A condição é fatal se não for prontamente reconhecida e tratada, mas o melhor tratamento ainda não está completamente definido, especialmente na doença recidivante. Uma terapêutica antibiótica eficaz implica em melhora clínica e laboratorial significativas, mas as recidivas são muito frequentes (cerca de 1/3 dos casos), mesmo sob tratamento ótimo. O objetivo do presente estudo é apresentar um relato de caso clínico de um paciente do sexo masculino, de 71 anos de idade, que procurou atendimento há aproximadamente um ano com queixas de diarreia crônica, perda de peso progressiva e anasarca. O exame físico apontou desnutrição severa. O diagnóstico foi confirmado pela endoscopia com biópsia intestinal. O paciente foi tratado com antibioticoterapia durante um ano e obteve melhora clínica, mas o padrão histológico da doença persistiu, fato que levou à continuidade do tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Whipple; *Tropheryma whipplei*; Infecção; Antibioticoterapia.

WHIPPLE'S DISEASE – A CASE REPORT

ABSTRACT

The Whipple disease is a multisystemic chronic infection caused by *Tropheryma whipplei* bacillus. Commonly affects Caucasian mans in the middle age. This disease, primarily, affects the gastrointestinal tract, also can affect other systems (joint, CNS, cardiovascular). It complicates the diagnostic, which is performed through endoscopy and intestinal biopsy. Studies indicate the occurrence, all around the world, of twelve new cases of the Whipple disease per year, but the real incidence was not clear and this, probably, is an underestimated number. Nevertheless, must be considered as an important differential diagnostic in patients with consumptive clinical presentation. This condition is fatal if was not promptly recognized and treated, but the better treatment wasn't fully established, especially on recidivating disease. An efficient antibiotic medical therapy involves a considerable clinical and laboratorial improvement, but de recidivating cases are frequent (about 1/3 of cases), even in ideal treatment. This study has the objective to present a clinical case of a patient, male, 71 years, who is looking for medical assistance about just over a year with complains of chronic diarrhea, progressive loss of weight and anasarca. Physical examination points several undernutrition. Diagnostics was confirmed by the endoscopy and intestinal biopsy. The patient was treated with antibiotic therapy for one year with clinical improvement, the histologic standard of the disease persists, which resulted in the continuity of therapy.

KEYWORDS: Whipple's disease; *Tropheryma whipplei*; Infection, Antibiotic therapy.

¹ Acadêmico do curso de medicina da faculdade Assis Gurgacz. Email: gabiibcosta@gmail.com

² Acadêmico do curso de medicina da Universidade do Oeste do Paraná. E-mail: jvbertuol@hotmail.com

³ Professor Orientador Doutor Gastroenterologista. Email: bonatto@gastro.com.br

⁴ Professor Co-Orientador Mestre Coloproctologista. Email: sagae@gastro.com.br

1. INTRODUÇÃO

Em 1907, o patologista George H. Whipple reportou o primeiro caso detalhado de uma doença crônica que claramente acometia o trato gastrointestinal. O caso era de um paciente do sexo masculino, de 36 anos, que começou a manifestar sintomas 5 anos antes de sua morte, com episódios de artrite, e, em seguida, perda de peso, tosse, febre, diarreia crônica, hipotensão, inchaço abdominal, hiperpigmentação da pele e anemia severa. Na autópsia, Whipple percebeu acúmulo de lipídios na mucosa intestinal e nos linfonodos retroperitoneais e mesentéricos. Na avaliação microscópica, uma grande quantidade de macrófagos infiltrados com citoplasma espumoso foi observada na lâmina própria do intestino delgado. Diante disso, suspeitou de uma desordem do metabolismo lipídico e propôs o termo lipodistrofia intestinal para nomear a doença em questão. (FELDMAN et al, 2010; SWARTZ et al, 2000).

O primeiro diagnóstico ante mortem foi feito em 1947 baseado em achados de linfonodos ressecados em uma laparotomia, e o primeiro diagnóstico por meio de biópsia do intestino delgado foi em 1958. Em 1949, a capacidade de diagnosticar a doença foi aprimorada pela observação de Black- Schaffer, que utilizou a coloração com o ácido periódico de Schiff (PAS) e revelou macrófagos com depósitos citoplasmáticos glicoproteicos em vários tecidos extraídos de um paciente acometido pela doença. Descobriu-se a natureza infecciosa em 1960, pela microscopia eletrônica, que identificou organismos bacilares no interior de vesículas no citoplasma dos macrófagos. Além disso, alguns pacientes responderam positivamente ao tratamento prolongado com antibióticos (1 ano ou mais), em particular uma combinação de penicilina e estreptomicina, seguido de trimetoprim-sulfametoxazol. Com esses resultados, então, foi concluído que não se tratava de uma lipodistrofia intestinal. (SWARTZ et al, 2000). Entre 1963 e 1970 foi atribuído o carácter multissistémico à doença, pois demonstrou-se que a infecção não estava limitada ao intestino, mas envolvia outros órgãos, como o aparelho osteo-articular, sistema nervoso central (SNC) e sistema cardiovascular (OLIVEIRA et al, 2010).

A natureza da bactéria permaneceu obscura até o início dos anos 90, quando Relman et al. identificou o microorganismo através de análise por PCR da sequência genética 16S DNA ribossomal de um gene que foi obtido a partir de tecidos de 5 doentes com doença de Whipple, mas que não podiam ser obtidos a partir de 10 pacientes com outras doenças. Esta sequência foi relacionada, por análise filogenética, com o grupo dos Acetinomycetes e o bacilo foi denominado *Tropheryma whippelii* (SWARTZ et al, 2000). Em 1999 Raoult et al cultivou a bactéria utilizando linhas celulares originárias de fibroblastos humanos. A partir disso, o microorganismo foi

formalmente descrito como nova espécie e seu nome modificado para *Tropheryma whipplei* (TW) (FELDMAN et al, 2010).

Em 2003, com a disponibilidade de quantidades adequadas de DNA genômico, as sequências completas foram determinadas (925.930 pares de bases), mostrando se tratar de um genoma extremamente pequeno, com ausência de vias fundamentais de biossíntese e capacidade metabólica reduzida, e um microorganismo com pouca autonomia, sugerindo que a relação com o hospedeiro representa um papel importante para sua sobrevivência. Esta descoberta possibilitou o cultivo da bactéria in vitro sem recurso de células hospedeiras. (OLIVEIRA et al, 2010, FELDMAN et al, 2010). Atualmente essa infecção crônica, de caráter multissistêmico, causada por um bacilo gram positivo, é denominada Doença de Whipple (DW) em homenagem ao patologista que a descreveu originalmente com objetividade e precisão (OLIVEIRA et al, 2010).

A doença de Whipple é uma desordem rara, mas sua real incidência ainda não é clara (MARTH et al, 2003). Embora seja um número subestimado, provavelmente devido a quantidade de casos diagnosticados e publicados após a introdução de novos métodos de diagnóstico (PCR), estudos apontam a ocorrência, em todo o mundo, de 12 novos casos da doença ao ano. Trata-se de uma doença com predileção para homens brancos de meia idade (49 anos) na altura do diagnóstico, residentes na Europa ou América do Norte (DURAND et al, 1997).

O habitat natural do TW é ainda desconhecido, mas sua relação filogenética com bactérias presentes no ambiente e o fato de ter sido detectada no solo e em águas de esgoto, parecem sugerir uma fonte ambiental (MAIWALD et al, 1998). Tal fato também poderia explicar uma maior prevalência entre os agricultores (FENLAR et al, 2001). Algumas evidências apontam que esta bactéria possa pertencer à flora comensal humana. O bacilo já foi encontrado, pelo método PCR, em amostras de saliva, suco gástrico e em biópsias duodenais de indivíduos sem a doença (THOMAS et al, 2003).

O *Tropheryma whipplei* é um bacilo gram positivo, em forma de bastão, com cerca de 0,25-0,3 μm de diâmetro e 0,8-1,7 μm de comprimento, imóvel e cuja membrana plasmática é rodeada por uma parede fina homogénea e por uma estrutura semelhante a membrana plasmática. Isso resulta em uma aparência trilamelar da parede celular na microscopia eletrônica. Apesar da raridade da doença, a bactéria está presente não só no tecido afetado dos pacientes com DW, mas também na água de esgoto, na saliva de portadores saudáveis (embora não exista evidência de transmissão interpessoal), e em infecções gastrointestinais auto-limitadas (BIAGI et al, 2012).

Para explicar o quebra-cabeça de uma doença muito rara causada por um agente infeccioso muito comum e com um caráter de doença crônica e recidivante, fatores relacionados ao hospedeiro devem ser levados em consideração, que sugerem uma predisposição genética na etiologia da DW

(SCHNEIDER et al, 2008). Indo além das características epidemiológicas, foi recentemente mostrado que a doença está relacionada com os antígenos de leucócitos humanos (HLA) DRB1 *13 e DQB1 *06, e alguns casos familiares foram descritos (MARTINETTI et al, 2009).

Um modelo para a patogênese da DW foi recentemente proposta por Moos e Schneider (MOOS et al, 2011). A infecção primária provavelmente ocorre na primeira infância através da transmissão humano-humano e tende a ser assintomática ou resulta em uma gastroenterite autolimitada. Na maioria dos infectados, a infecção é seguida pelo desenvolvimento de uma resposta humoral protetora e resposta imune celular. No entanto, em pessoas predispostas, o TW sobrevive e, ao longo de muitos anos, não só se espalha sistemicamente, mas também para sitos imunológicos protegidos através da passagem de monócitos infectados através da barreira endotelial (RAOULT et al, 2001). Os pacientes também apresentam uma produção reduzida de IL-12 e desenvolvem macrófagos de acordo com uma via alternativa que expressa a IL-10. Tanto a IL-16 quanto o TW em si, impedem a maturação dos fagossomos (GHIGO et al, 2010), o que significa que os macrófagos intestinais são capazes de fagocitar as bactérias, mas não de neutralizá-los ou induzir uma resposta imunitária protetora. Essa ausência de uma resposta inflamatória eficaz em indivíduos com predisposição, é a razão para uma infecção crônica se desenvolver (KALT et al, 2006; MOOS et al, 2010). A alta concentração de bactérias na mucosa intestinal parece estar relacionada com um defeito na imunidade celular da mucosa também pela presença de um número reduzido de linfócitos TCD4+ na lâmina própria. Esta última constatação sugere que a mucosa intestinal seja uma importante porta de entrada para a *T. whipplei* (MARTH et al, 2002).

Existem quatro manifestações clínicas cardinais relacionadas ao aparecimento tardio da doença de Whipple, são elas: artralgia, perda de peso, dor abdominal e diarréia (DURAND et al, 1997). Os pacientes geralmente apresentam artralgias migratórias das grandes articulações ou, com menos frequência, uma oligoartrite crônica não deformante e migratória, ou poliartrite, que podem preceder outros sintomas por muitos anos (LAGIER et al, 2010). Em um relatório de 52 pacientes, por exemplo, a frequência das anomalias antes do diagnóstico foi: articular (67 por cento); gastrointestinal (15 por cento); sistêmico (14 por cento); e do sistema nervoso central (SNC, 4 por cento). Neste estudo, os sintomas musculoesqueléticos foram observadas em 36 pacientes (67 por cento dos casos); destes, 55 por cento tinham artralgias e 45 por cento tinham artrite. Sintomas articulares precederam o diagnóstico da doença de Whipple, em média, por seis anos.

Mais tarde no curso da doença, diarréia e perda de peso progredem para uma síndrome disabsortiva grave, com achados tardios incluindo distensão abdominal (devido a ascite ou adenopatias maciças). A diarreia é, frequentemente, do tipo esteatorreia com fezes volumosas. Demência e outros achados do sistema nervoso central (tais como oftalmoplegia supranuclear,

nistagmo, e mioclonia) ocorrem com maior freqüência (21 por cento) nos estágios mais avançados da doença. A disfunção cognitiva é a anormalidade mais comum entre aqueles com doença de Whipple com acometimento do SNC, mas dois achados (um dos quais está presente em cerca de 20 por cento desses pacientes), são considerados patognomônicos para a doença de Whipple: miorritmia e miorritmia oculomastigatória (DURAND et al, 1997).

Os sintomas menos comuns incluem febre e hiperpigmentação da pele. A hiperpigmentação pode ocorrer como consequência de má absorção da vitamina D, o que pode induzir um hiperparatiroidismo secundário compensatório, levando a um aumento da produção de ACTH e MSH (ALZAHIRANI et al, 2008). Além disso, a infecção por *T. whipplei* pode induzir uma disfunção hipotalâmica e insuficiência adrenal (VITAL et al, 2002). A má absorção da vitamina B12 pode também contribuir para a hiperpigmentação (MORI et al, 2001). Pode haver também sintomas ou sinais de doença cardíaca (dispneia, pericardite, endocardite), pleuropulmonar (derrame pleural), ou doença mucocutânea. Púrpura não-trombocitopênica e infecções de próteses articulares também podem ocorrer (DURAND et al, 1997). Em casos bem raros podem surgir linfomas malignos nos doentes com DW (OLIVEIRA et al, 2010).

Embora a doença tenha uma reputação de ser um grande simulador de muitas doenças diferentes, a dificuldade no diagnóstico é provavelmente mais uma função da raridade de sua descrição. Deve ser considerado em todos os pacientes com as quatro manifestações cardinais indicadas acima. Síndromes clínicas comuns que sugerem o possível diagnóstico da doença de Whipple incluem febre de origem desconhecida, serosite crônica, doença progressiva do sistema nervoso central com mioclonia ou oftalmoplegia, poliartropatia migratória, e linfadenopatia generalizada. A hipovitaminose, anemia por deficiência de ferro, hipoalbuminemia e linfopenia relativa devem aumentar o nível de desconfiança. Entre as perturbações que devem ser excluídas antes de fazer o diagnóstico de doença de Whipple estão, principalmente: hipertiroidismo doença do tecido conjuntivo, doença inflamatória intestinal com poliartropatia e AIDS (DURAND et al, 1997).

O diagnóstico de DW clássica baseia-se na demonstração, nos tecidos afetados, de macrófagos espumosos que contêm grandes quantidades de partículas ácido periódico de Schiff (PAS) positivas diastase-resistentes, primeiramente por biópsia do intestino delgado. Em pacientes sem sintomas gastrointestinais, as biópsias duodenais podem, no entanto, ser PAS negativas. Macrófagos PAS positivos devem ser procurados nos tecidos afetados e podem ser encontrados no líquor, no fluido sinovial, nos nódulos linfáticos, nas válvulas cardíacas e na pele (FENOLAR et al, 2010; SCHNEIDER et al, 2008). Nos últimos anos, tornou-se possível a obtenção de um diagnóstico biomolecular por meio de PCR. Uma vez que o envolvimento assintomático do sistema nervoso central está presente em 50% dos pacientes, é muito importante para realizar a PCR no

líquor de todos os pacientes recentemente diagnosticados. Finalmente, também foi proposta uma pesquisa biomolecular para o TW na saliva e fezes de doentes como teste de triagem não-invasivo. A extrema raridade da doença e a frequência considerável de portadores saudáveis na população geral significa que esses métodos devem ser usados com muito cuidado e somente em centros altamente especializados (BIAGI et al, 2012). Métodos imuno-histoquímicos, sorológicos e cultivo do TW ainda estão limitados a apenas alguns centros de referência e não costumam ser utilizados na prática clínica diária. O uso da sorologia Western blot foi descrito para distinguir entre portadores assintomáticos e em doentes com doença clínica (FENOLAR et al, 2009).

Embora a DW seja uma doença fatal quando não tratada, os doentes tendem a evoluir com melhora clínica e laboratorial significativas quando são submetidos à antibioticoterapia. Não há um consenso quanto aos antibióticos a serem utilizados devido à falta de estudos prospectivos e experiência no tratamento da doença. Sabe-se que podem ocorrer recidivas anos após a suspensão dos antibióticos, mesmo que este tenha sido eficaz. O acometimento do SNC é característica comum entre os pacientes que sofrem as recidivas, assim como o tratamento com drogas que não atravessam a barreira hematoencefálica (BH, penicilinas orais e tetraciclinas). Como o SNC é um sítio muito frequentemente acometido e relacionado intimamente às recidivas, autores recomendam, durante pelo menos um ano, a utilização de antibióticos que ultrapassam a BH (KEINATH et al, 1985). São utilizados diversos esquemas terapêuticos, que incluem: penicilinas orais associadas a estreptomicinas, tetraciclinas, cloranfenicol, macrolídeos e cefalosporinas da terceira geração. A primeira escolha atualmente é o cotrimoxazol 160/800 mg duas vezes ao dia, durante um ano. Em pacientes com doença complicada grave ou acometimento do SNC, o tratamento deve ser iniciado com ceftriaxone 2g ao dia, durante 15 dias, ou com outro antibiótico que ultrapasse a BH (MARTH et al, 2003). Estudos recentes demonstraram resistência do TW em relação às fluorquinolonas, portanto, essa classe não deve ser utilizada (MASSELOT et al, 2003). Outros esquemas são discutidos atualmente, usando, por exemplo, penicilina benzatina EV 6-24 U/dia com estreptomicina IM 1g/dia durante 15 dias, seguido de cotrimoxazol VO 160/800 mg 2x/dia ou cefalosporina de terceira geração. Cefixime VO (400 mg 2x/dia) pode ser utilizado durante um ano em pacientes intolerantes ao cotrimoxazol ou que recidivaram após o seu uso. O cloranfenicol VO (500 mg/dia) é usado em último caso, pois apresenta graves efeitos colaterais (ANDERSON et al, 2000). O Interferon- γ já foi administrado experimentalmente junto com a antibioticoterapia em pacientes refratários aos antibióticos, e em alguns casos houve erradicação da bactéria no trato gastrointestinal (SCHNEIDER et al, 1998).

2. METODOLOGIA

O presente trabalho se encontra em cumprimento com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, visto se tratar de pesquisa com ser humano. Previamente à sua realização, este foi enviado ao Comitê de Ética e Pesquisa da FAG – Faculdade Assis Gurgacz. O estudo é do tipo relato de caso e constitui-se em uma pesquisa fenomenológica e descritiva, com abordagem qualitativa e longitudinal. Será realizada através da análise da evolução do quadro clínico de um paciente portador da Doença de Whipple. A pesquisa documental terá por base o prontuário clínico e exames complementares realizados pelo paciente no município de Cascavel-PR. A pesquisa bibliográfica terá como base científica livros e artigos científicos encontrados em banco de dados do PUBMED, MEDLINE e SCIELO.

3. DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente masculino, 71 anos, procurou atendimento médico no dia 17/07/14 com evidentes sinais de doença sistêmica, queixando-se de diarreia crônica e emagrecimento. Ao exame, apresentou índice de massa corpórea (IMC) de 18,6 kg/m², com sinais de desnutrição severa e afebril e anictérico à ectoscopia. Sinais vitais estáveis. Semiologia do aparelho cardiovascular e pulmonar sem alterações, assim como o exame abdominal. História familiar e pessoal sem dados relevantes ao caso. Negava demais sinais e sintomas e uso de medicamentos. Baseando-se no quadro clínico, aventava-se, inicialmente, como principal hipótese diagnóstica uma doença inflamatória intestinal. Com a finalidade de complementação diagnóstica através de achados sugestivos, foram solicitados exames cujos resultados são dispostos a seguir.

Foi realizada uma endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsias endoscópicas gástricas e duodenais que revelou: esofagite não erosiva com hérnia de hiato, gastrite antral erosiva leve e, na avaliação duodenal, discreta irregularidade de pregas. (figura 1) A avaliação histopatológica evidenciou: mucosa duodenal com vilos irregulares e criptas regenerativas e acúmulo de macrófagos PAS positivos, sugestivos de Doença de Whipple.

Figura 1 – Endoscopia digestiva alta (11/08/2014)



A reunião desses achados foi consistente com DW, sendo iniciado tratamento com Cotrimoxazol (800 g de Sulfametoxazol 12/12 h com 160 g de Trimetoprima). Também foram prescritos Gastrium e Mesalazina por 3 meses para. Durante o tratamento, o paciente cursou com melhora da diarréia e obteve leve ganho de peso (de 55kg para 61kg após 1 ano de antibioticoterapia).

Retornou após três meses com queixas de distensão abdominal. No exame, ainda apresentava sinais de desnutrição, anasarca e lesões características de monilíase oral. Diante disso, foram prescritos Vitergan, Espironolactona, Furosemida e Nistatina; e solicitada uma Ecografia de abdômen e exames laboratoriais.

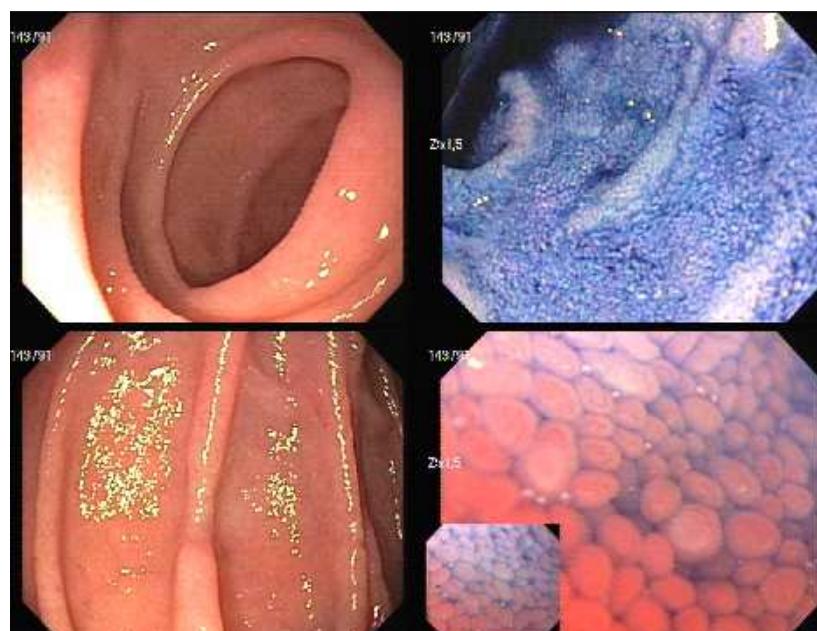
A ecografia evidenciou sinais de hepatopatia crônica, sinais de hipertensão porta e moderada ascite. Os exames laboratoriais revelaram anemia (Hb 10 – ref 13,5 a 17,5), leucocitose (Leuc 18060 – ref 3.650 a 10.500), hipoalbuminemia (2,5 g/dL – ref 3,4 a 5,2), PCR aumentada (10,61mg/dl – ref risco alto >0,3), VHS aumentada (30mm – ref até 15 mm), TSH aumentado (7,750 UuI/dL – ref 0,5 a 5), AST levemente aumentado (42 U/L – ref 40), HDL baixo (18,8 mg/dL – ref > 60), insuficiência de Vitamina D (28,6 ng/mL – ref 30 a 100) e Ferritina de 494 ng/mL (ref 30 a 323). CA 19-9, CEA, PSA, alfa-1-glicoproteína, fator reumatóide, creatinina sérica, fosfatase alcalina, gama GT, glicemia de jejum, ALT, ASLO, fitamina B12 e o restante do lipidograma se encontravam dentro dos valores aceitáveis. O paciente foi encaminhado à endocrinologista.

Passados seis meses, o paciente retornou com novos exames laboratoriais e nova ecografia de abdômen. A ecografia não evidenciou novos achados. Nos exames laboratoriais, houve aumento das provas de lesão hepática: Fosfatase Alcalina (160U/L – ref 40 a 129) e Gama GT (79U/L – ref 10 a 71), embora AST e ALT estivessem normais. A anemia ainda estava presente, mas houve normalização na contagem de leucócitos. O lipidograma se encontrava normal e a hipovitaminose D ainda persistia (Vit D 26 ng/mL para a mesma referência). Houve controle do TSH e aumento da

PCR em relação ao último exame (12 mg/dL para a mesma referência). Os demais exames não apresentavam alterações.

Foi realizada uma nova EDA (16/09/2015) com cromo + magnificação e biópsia, que evidenciou hérnia de hiato, esofagite moderada, gastrite enantematosa leve do antro, e, na avaliação duodenal especial, um padrão vilositário trófico sem restrição com algumas vilosidades alargadas (padrão Whipple). A biópsia revelou mucosa duodenal com vilos irregulares e criptas regenerativas, e acúmulo de macrófagos PAS positivos. Devido a persistência do padrão histológico, optou-se por manter a antibioticoterapia.

Figura 2 – Endoscopia digestiva alta (16/09/2015)



Para fins diagnósticos complementares, foram realizados alguns outros exames de imagem como colonoscopia e tomografia, que revelaram doença diverticular e linfonodomegalia retroperitoneal e mesentérica, respectivamente.

4. DISCUSSÃO

O presente relato de caso remete a um paciente que apresentava sintomas gerais com meses de evolução e sintomas gastrointestinais que poderiam ser compatíveis com este diagnóstico. Por outro lado, o doente não apresentava outras manifestações muito comumente associadas à patologia em questão como artralgias e sintomas neurológicos. O exame físico e a ecografia revelaram alterações,

como ascite e hepatopatia, que embora possam aparecer no quadro clínico da doença, são descritas em apenas 10% dos doentes, e que atestam o seu carácter sistêmico.

A análise dos exames laboratoriais revelou alterações inespecíficas, como leucocitose, anemia normocrómica/normocítica, hipoalbuminemia e aumento das proteínas de fase aguda; e algumas alterações frequentemente compatíveis com síndrome de má absorção, como deficiências vitamina D e baixas concentrações de colesterol (mais especificamente o HDL, no caso). Além da suspeita clínica e das alterações laboratoriais, alterações endoscópicas importantes nos levaram a pensar em Whipple.

A endoscopia digestiva alta, embora mostrasse alterações como esofagite e gastrite, também revelou, na avaliação duodenal, lesões características da doença como espessamento/irregularidade das pregas da mucosa (FLEMMER et al, 2000). Decidiu-se realizar, para fins diagnósticos complementares, uma TAC abdominal, que reafirmou a doença hepática e revelou adenomegalias retroperitoneais e mesentéricas, estas últimas constituindo achados frequentes na doença de Whipple (THOMAS et al, 2003). A colonoscopia evidenciou doença diverticular, mais precisamente em cólon sigmoide, que pode ser considerada subclínica, pois o paciente nunca havia apresentado quadro agudo ou até mesmo sintomas relevantes relacionados a essa condição, e que provavelmente não esteja associada à DW. Embora toda essa investigação descrita possa sugerir o diagnóstico de doença de Whipple, este só pode ser confirmado após avaliação histológica ou através de métodos de biologia molecular, como a PCR. O exame histológico elucidou o diagnóstico com o achado de macrófagos PAS positivos na mucosa duodenal. A demonstração, nos tecidos afetados, de macrófagos espumosos com grandes quantidades de partículas ácido periódico de Schiff (PAS) positivas diastase-resistentes por biópsia do intestino delgado, acompanhada por dilatação linfática, são aspectos específicos e diagnósticos de doença de Whipple. Vale lembrar que em pacientes sem sintomas gastrointestinais, as biópsias duodenais podem, no entanto, ser PAS negativas, e que achados semelhantes na mucosa retal ou macrófagos PAS positivos sem evidência de bacilos na mucosa do cólon não são diagnósticos da doença o que não é o caso do nosso paciente (FENOLAR et al, 2010; SCHNEIDER et al, 2008).

Conhecido o diagnóstico e cientes de que o intestino delgado é a região mais frequentemente atingida, associado ao fato do nosso doente ter sintomas gastrointestinais proeminentes e biópsia duodenal confirmatória, já temos o suficiente para avaliar a extensão da doença e posteriormente monitorar a sua resposta à terapêutica. Em relação ao tratamento, como o SNC é um sítio muito frequentemente acometido e relacionado intimamente às recidivas, autores recomendam, durante pelo menos um ano, a utilização de antibióticos que ultrapassam a barreira hemato-encefálica (BH) (KEINATH et al, 1985). Assim a escolha antibiótica baseou-se no fato do

trimetoprim/sulfametoxazol ser um antibiótico que atravessa a BH, podendo ser eficaz caso a doença chegue a atingir o SNC. Apesar do nosso doente não apresentar manifestações clínicas que sugerissem esse envolvimento, a escolha justifica-se porque este antibiótico está também associado a menor taxa de recidivas. Optamos então por manter a terapêutica durante um ano e porteriormente a esse período de tempo repetir a biópsia. Embora a duração na maioria das vezes recomendada do tratamento seja superior a um ano, não há consenso na literatura em relação ao tempo total da terapia (FLEMMER et al, 2000).

Como era de se esperar, o nosso paciente evoluiu com melhoria clínica e analítica alguns meses após início da antibioticoterapia, mas o padrão histológico da doença persistiu, segundo a análise da última biópsia. Aproximadamente um ano após diagnóstico, a biópsia duodenal mostrava ainda macrófagos PAS positivos na lâmina própria, embora o doente permanecesse assintomático e sem evidência analítica de recidiva da doença. Diante desse achado, surgiu uma dúvida sobre a continuidade ou suspensão do tratamento com antibióticos. A decisão de suspender ou não a terapia parece depender da remissão clínica e laboratorial e da diminuição da quantidade de macrófagos PAS positivos, assim como o desaparecimento de bacilos livres nas biópsias (COMER, et al 1983). Também surgiram dúvidas quanto ao número de biópsias necessárias e em que intervalo de tempo elas devem ser realizadas, mas também não há um consenso quanto a isso (FLEMMER et al, 2000). O ideal seria a realização de análise através de microscopia eletrônica para podermos interpretar este achado como correspondente a material bacteriano degradado e interromper o tratamento, mas optamos por continuar a terapia antimicrobiana, pois não era possível a realização do exame. A resposta poderia estar também na PCR. Por um lado estudos mostraram que a PCR foi positiva em amostras de saliva, suco gástrico e biópsias duodenais de indivíduos sem evidência clínica ou histológica de doença, por outro lado, há evidência de que os macrófagos PAS positivos podem permanecer na lâmina própria durante vários anos após a remissão, o que diz respeito a material bacteriano degradado (pode indicar um falso positivo e não uma recidiva. Sendo assim o seu valor na monitorização da doença é controverso. Uma PCR negativa poderá excluir recidiva da doença (valor preditivo negativo de 100%), enquanto que a visualização de bacilos intactos por microscopia eletrônica, poderá significar doença ativa. (PETRIDES et al, 1998; MAIWALD et at, 2001).

Ainda há muito a se conhecer em relação à infecção pelo *Tropheryma whippelii* apesar dos progressos. A DW continua sendo um desafio quando se fala em diagnóstico e tratamento devido a sua apresentação multissistêmica e pobre experiência terapêutica.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após análise da literatura médica pertinente ao caso relatado, o estudo revela uma apresentação clássica de uma condição rara: a Doença de Whipple. Embora rara, é uma desordem que deve ser considerada como importante diagnóstico diferencial nos pacientes com má absorção intestinal e sempre mantida em mente pelos médicos que trabalham em vários ramos da medicina, principalmente pelo impacto multissistêmico da doença, mas também pelo possível controle com a antibioticoterapia. Uma terapêutica antibiótica eficaz implica em melhora clínica e laboratorial significativas, mas as recidivas são frequentes. Por isso a importância de um tratamento adequado e à longo prazo e o monitoramento da evolução clínica por vários anos após o seu término.

REFERÊNCIAS

- ABREU, Pedro; AZEVEDO, Elsa; LOBO, Luís; MOURA, Conceição Souto. **Serviços de Neurologia, Gastroenterologia e de Anatomia Patológica**. Hospital de S. João Porto, 2005.
- ALBUQUERQUE Almeida, CASTRO Carolina Oliveira Paranaguá de, MELO, Gabriela Campos. Um relato de doença de Whipple como causa rara de má absorção intestinal. **Rev Med Saude Brasilia**, 2014.
- ALZAHHRANI, AS.; AL SHEEF, M. **Severe primary hyperparathyroidism masked by asymptomatic celiac disease**. Endocr Pract, 2008.
- ANDERSON, M. Neurology of Whipple´s disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 2000.
- BIAGI, Federico; TROTTA, Lucia; CORAZZA, Gino R. Whipple's disease. **Intern Emerg Med**, 2012.
- COMER G, BRANDT L, F.A.C.G., ABISSI C. **Whipple's Disease: A Review Am J Gastroenterol**, 1983.
- COOPER, G.; BLADES, E.; REMLER, B., et al. Central nervous system Whipple's disease: Relapse during therapy with trimethoprim-sulfamethoxazol and remission with cefixime. **Gastroenterology** 1994.
- DOBBINS, WO III. **Whipple's Disease**. Springfield, 1897.
- DURAND, DV.; LECOMTE, C.; CATHÉBRAS, P.; ROUSSET, H.; GODEAU, P. Whipple disease. Clinical review of 52 cases. The SNFMI Research Group on Whipple Disease. **Société Nationale Française de Médecine Interne**, 1997.

FELDMAN, Mark; FRIEDMAN Lawrence S.; BRANDT, Lawrence J. Sleisenger and Fordtran's. Gastrointestinal and Liver Disease- Vol 2. 9th Edition. **Pathophysiology, Diagnosis, Management**, 2010.

FENLAR, F.; RAOULT, D. Mini Review – Whipple's disease; **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, Jan 2001.

FENOLLAR, F.; AMPHOUX, B.; RAOULT, D. A paradoxical Tropheryma whipplei western blot differentiates patients with whipple disease from asymptomatic carriers. **Clin Infect Dis** 2009.

FENOLLAR, F.; PUE'CHAL, X.; RAOULT, D. Whipple's disease. **N Engl J Med**, 2010.

FEURLE, G.; MARTH, T. An evaluation of antimicrobial treatment for Whipple's disease: tetracycline versus trimethoprim-sulfamethoxazol. **Dig Dis Sci** 1994.

FLEMMER M, FLENNER R. Toward a New Understanding of Whipple's Disease Current. **Gastroenterology Reports** 2000;

GERARD, A.; SARROT-REYNAULD, F.; LIOZON E., et al. Neurologic presentation of Whipple disease: report of 12 cases and review of the literature. **Medicine** (Baltimore) 2002.

GHIGO, E.; BARRY, AO.; PRETAT, L. et al. **IL-16 promotes *T. whipplei* replication by inhibiting phagosome conversion and modulating macrophage activation**, 2010.

KALT, A.; SCHNEIDER, T.; RING. S. et al. Decreased levels of interleukin-12p40 in the serum of patients with Whipple's disease. **Int J Colorectal Dis**, 2006.

KEINATH, R.; MERRELL, D.; VLI-ETSTRA, R.; DOBBINS O III. **Antibiotic treatment and relapse in Whipple's disease. Long-term follow-up of 88 patients. Gastroenterology** 1985.

LAGIER, JC.; LEPIDI, H.; RAOULT, D.; FENOLLAR, F. Systemic Tropheryma whipplei: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. **Medicine** (Baltimore) 2010.

LOUIS, ED.; LYNCH, T.; KAUFMANN, P. et al. Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. **Ann Neurol**, 1996.

MAIWALD et al. Environmental occurrence of Whipple's disease bacterium. **Appl Environ Microbiol**. 1998.

MAIWALD M, HERBAY A, PERSING D, MITCHELL P, ABDELMALEK M, THORVILSON J. et al. Tropheryma whippelii DNA is rare in the intestinal mucosa of patients without other evidence of Whipple disease. **Ann of Inter Med**, 2001.

MARTH, T.; KLEEN, N.; STALLMACH, A. et al. Dysregulated Peripheral and Mucosal Th1/Th2 Response in Whipple's Disease. **Gastroenterology**, 2002.

MARTH, T.; RAOULT, D. **Whipple's disease**. The Lancet, 2003.

MARTINETTI, M.; BIAGI, F.; BADULLI, C. et al. The HLA alleles DRB1*13 and DQB1*06 are associated to Whipple's disease. **Gastroenterology**, 2009.

MASSELOT, F.; BOULOS, A.; MAURIN, M.; ROLAIN J., et al. Molecular evaluation of antibiotic susceptibility Tropheryma Whipplei paradigm. **Antibimicrob Agents Chemother** 2003.

MATTHEWS, BR.; JONES, LK.; SAAD, DA., et al. Cerebellar ataxia and central nervous system whipple disease. **Arch Neurol**, 2005.

MOOS, V.; SCHMIDT, C.; GEELHAAR, A. et al. Impaired immune functions of monocytes and macrophages in Whipple's disease. **Gastroenterology**, 2010.

MOOS, V.; SCHNEIDER, T. Changing paradigms in Whipple's disease and infection with Tropheryma whipplei. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. 2011.

MORI, K.; ANDO, I.; KUKITA, A. **Generalized hyperpigmentation of the skin due to vitamin B12 deficiency**. **J Dermatol** 2001.

OLIVEIRA, Luís; GORJAO, Ricardo; DEUS, João Ramos de. Doença de Whipple. **J Port Gastroenterol**, 2010.

PANEYRES, PK.; EDIS, R.; BEAMAN, M.; FALLON, M. **Primary Whipple's disease of the brain: characterization of the clinical syndrome and molecular diagnosis**, 2006.

PETRIDES P, MÜLLER-HÖCKER J, FREDRICKS D, RELMAN D. PCR Analysis of T. Whippelii DNA in a case of Whipple's Disease. **Am J Gastroenterol**, 1998.

RAOULT, D.; LEPIDI, H.; HARLE, JR. Tropheryma whipplei circulating in blood monocytes. **N Engl J Med**, 2001.

SANTOS, Eugénia; MALHEIRO Filipa; VILAS Ana Paula. **Doença de Whipple - a propósito de um caso Whipple's Disease – a clinical case-report**. 2002.

SCHNEIDER, T.; MOOS, V.; LODDENKEMPER, C.; MARTH, T.; FENOLLAR, F.; RAOULT, D. Whipple's disease : new aspects of pathogenesis and treatment. **Lancet Infect Dis**. 2008.

SCHNEIDER, T.; STALLMACH, A.; MARTH, T., et al. Treatment of refractory Whipple's disease with recombinant interferon-gamma. **Ann Intern Med** 1998.

SCOLA, B.; FENOLLAR, F.; FOURNIER, P.; ALTWEGG, M. Description of Tropheryma whipplei gen. nov., sp. nov., the Whipple's disease bacillus.. **Int J Syst Evol Microbiol**. 2001.

SWARTZ, MN. Whipple's disease - past, present, and future. **N Engl J Med**, 2000.

THOMAS, M.; DIDIER, R. Whipple's disease seminar on. **Lancet** 2003.

VITAL, Durand D.; GÉRARD, A.; ROUSSET, H. Neurological manifestations of Whipple disease. **Rev Neurol**, 2002.