

Doença de Whipple: relato de caso

Whipple's Disease: a case report

João Gaspar Corrêa Meyer Neto¹, Marcus Tulio Haddad Filho²

Recebido do Centro Médico Bambina, Rio de Janeiro, RJ.

RESUMO

Descrevemos um caso de doença de Whipple diagnosticada em paciente com síndrome diarreica crônica, emagrecimento intenso, pesquisa de DNA da *Tropheryma whipplei* positiva em fluido biológico e resposta excelente ao tratamento antibiótico.

Descritores: Doença de Whipple/diagnóstico; Doença de Whipple/quimioterapia; Doença de Whipple/patologia; Tropheryma; Quimioterapia combinada/uso terapêutico; Humanos; Relatos de casos

ABSTRACT

A case of Whipple's disease diagnosed in a patient with chronic diarrhea syndrome, intense weight loss, positive DNA searching for *Tropheryma whipplei*, and excellent clinical response to antibiotic therapy is described.

Keywords: Whipple disease/diagnosis; Whipple disease/drug therapy; Whipple disease/pathology; Tropheryma; Drug therapy, combination/therapeutic use; Humans; Case reports

INTRODUÇÃO

A doença de Whipple representa um fascínio diagnóstico, por ser doença multissistêmica de natureza infecciosa e que apresenta manifestações clínicas variadas e superponíveis a muitas outras entidades médicas.

O processo de disseminação da doença e o papel da suscetibilidade genética permanecem obscuras.

O intestino delgado é quase sempre envolvido, produzindo malabsorção, linfangiectasias e diarreia crônica.⁽¹⁾

Apesar de exames moleculares em fluidos biológicos atualmente permitirem um diagnóstico etiológico preciso, sua patogê-

nese apresenta diversos pontos não bem compreendidos, como ser seu agente etiológico, o microrganismo *Tropheryma whipplei*, amplamente encontrado no ambiente, porém com a contrapartida de ser a doença muito rara na prática clínica. A falta de documentação da transmissão da doença pessoa a pessoa também representa um aspecto incomum para uma patologia de origem infecciosa.

Tipicamente, a mucosa intestinal é intensamente infiltrada por macrófagos contendo material *Periodic acid-Schiff* (PAS) positivo e que distorce as vilosidades.⁽²⁾ Sob microscopia eletrônica e microscopia ótica de alta resolução, bactérias Gram-positivas podem ser visualizadas dentro dos macrófagos na lâmina própria, porém esses organismos não têm sido identificados por técnicas de cultura rotineiras. Análises de sequências de DNA codificadas em RNA ribossômico 16S por técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) revelam que a bactéria causadora da doença é relacionada aos actinomicetos Gram-positivos do solo.

Possivelmente, diferenças na resistência do hospedeiro ou uma reação peculiar ao organismo permitem a proliferação bacteriana sem *clearance* eficaz da mesma.

Bactérias e macrófagos PAS positivos podem ser também visualizados em tecidos extraintestinais, como gânglios linfáticos, baço, fígado, sistema nervoso central, coração e sinóvia

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, branco, natural e residente na cidade do Rio de Janeiro (RJ), apresentava diarreia, cansaço intenso, anorexia, flatulência e emagrecimento de 12kg nos últimos 9 meses.

A diarreia chegava a quatro evacuações por dia, frequentemente líquido-pastosas e mal cheirosas, sem a presença de tenesmo, muco ou sangue. Negava febre, náuseas, dores articulares, manifestações neurológicas e alterações cutâneas. Utilizou anti-diarreicos sem sucesso. De maneira intermitente, fez uso de mesalazina, referindo atenuação do quadro diarreico concomitante ao uso desse fármaco. O exame físico demonstrou um indivíduo emagrecido e com discreta distensão abdominal.

Foi submetido a exames laboratoriais e de imagem, bem como a videoendoscopia digestiva alta e videocolonosopia total, ambas sem maiores alterações. Biópsia endoscópica da terceira porção duodenal foi realizada, porém com a ressalva de o paciente já estar recebendo antibiótico específico há mais de 3 semanas, o que não redundou em positividade.

Exame de cápsula endoscópica para investigação do intestino delgado demonstrou a presença de muitos canais linfáticos dilatados na mucosa do órgão, aspecto esse conhecido na literatura e confirmado por microscopia eletrônica.

1. Centro Médico Bambina, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Hospital Samaritano, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Data de submissão: 27/07/2016 – Data de aceite: 28/07/2016

Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:

João Gaspar Corrêa Meyer Neto
Rua Bambina, 56, sala 203 – Botafogo
CEP: 22251-050 – Rio de Janeiro, RJ, Brasil
Tel.: (21) 2286-1043 – Fax: (21) 2266-3673
E-mail: jgcmn@veloxmail.com.br

Com essa alteração observada, solicitamos a pesquisa do DNA da *T. whipplei* na saliva, sangue e fezes, com positividade observada no primeiro fluido biológico.

Iniciou-se tratamento com sulfametoxazole-trimetropima (800mg/160mg, 2 vezes ao dia) com rápida resolução do quadro diarreico.

DISCUSSÃO

A doença de Whipple foi descrita pelo patologista George H. Whipple em 1907, após estudos em autópsia de um paciente de 36 anos do sexo masculino que apresentara por 5 anos um quadro de artrite, tosse crônica, perda de peso e diarreia crônica. Na autópsia, Whipple encontrou depósitos lipídicos na mucosa intestinal e em gânglios linfáticos mesentéricos e retroperitoniais. O exame microscópico, então, revelou um grande número de macrófagos com citoplasma de aspecto espumoso em toda a lâmina própria da mucosa do intestino delgado. Whipple suspeitou de uma alteração do metabolismo das gorduras e cunhou o termo de lipodistrofia intestinal para esta doença.⁽³⁾

O processo frequentemente envolve o jejuno e o íleo, mas usualmente poupa o duodeno.⁽⁴⁾

A frequência em autópsia é de <0,1%. Estudos de sequenciamento genético sugerem que a interação com o hospedeiro e a evasão imune associada devem desempenhar um papel no comportamento deste patógeno bacteriano, caracterizado por importante resistência aos mecanismos biológicos para sua eliminação. Disfunção persistente de monócitos e macrófagos pode predispor à infecção, desde que esses últimos pareçam ser incapazes de degradarem a bactéria, uma vez ela tenha sido fagocitada. Essa inabilidade pode estar relacionada com a produção diminuída de citocinas TH1, como a interleucina (IL)-12, o que pode conduzir a uma produção diminuída de interferon gama por células T, ativação defeituosa dos macrófagos e secreção aumentada de citocinas TH2, notadamente a IL-4.

Não está esclarecido, entretanto, se esses defeitos são primários e predispoem o indivíduo a infecção, ou se são o resultado do crescimento do bacilo no interior dos macrófagos.

Uma diminuição na IL-12 pode prevenir o desenvolvimento eficaz de uma reação imune célula T-helper tipo 1.⁽³⁾ Além disso, a bactéria tem uma parede celular única e localiza-se na lâmina própria, onde determina uma resposta celular que consiste quase inteiramente por macrófagos que exibem esse acúmulo de remanescentes da parede bacteriana em seu interior. A replicação do organismo no interior dos macrófagos associa-se com apoptose das células do hospedeiro com expressão e liberação de IL-16. Níveis séricos elevados de IL-16 e marcadores de apoptose correlacionam-se com a atividade da doença de Whipple, ambos diminuindo a níveis normais com o sucesso da terapia antibacteriana específica.⁽⁵⁾

Ocorre principalmente em paciente brancos do sexo masculino e de meia-idade, entretanto o sexo feminino e todas as raças e idades são suscetíveis.

A maioria dos pacientes se apresenta com diarreia crônica intermitente ou outros sintomas gastrointestinais de má absorção, contudo nem sempre invariavelmente presentes. Sangramento

digestivo evidente ou oculto pode ocorrer. Em alguns casos, estabelece-se uma enteropatia perdedora de proteína, com resultante hipoproteinemia e edema, em virtude da obstrução da drenagem linfática por gânglios linfáticos infiltrados. A diarreia costuma ser aquosa, de odor mal cheiroso e frequentemente associada com esteatorreia. Outros sintomas intestinais são anorexia, cólicas e flatulência. Perda de peso é a segunda queixa de apresentação mais comum e pode preceder a avaliação inicial na maioria dos pacientes.⁽⁶⁾

Entre os sintomas extraintestinais, destacam-se a presença de febre, usualmente de baixa intensidade e intermitente, bem como quadro articular de artralgiás e artrite, esta última se apresentando com envolvimento das grandes e pequenas articulações, de modo intermitente e de caráter migratório e não deformante. O quadro articular frequentemente precede as demais manifestações. Sacroileíte está presente em 7% dos casos e espondilite em 4%, constituindo manifestações reumáticas menos frequentes. Exame do fluido sinovial obtido por artrocentese revela padrão inflamatório com predomínio de neutrófilos polimorfonucleares, porém com culturas do fluido articular negativas.

Biópsias sinoviais em casos de artrite revelam um quadro inflamatório com hiperplasia das células do revestimento sinovial, linfocitose perivascular e macrófagos com grânulos PAS positivos no interior da membrana sinovial, provavelmente representativos de formas bacterianas degeneradas.

Porcentual não desprezível, atingindo em certas séries 66% dos pacientes afetados manifestam exposição ocupacional ao solo (fazendeiros), águas poluídas (esgoto) ou animais.

Fadiga e fraqueza generalizada são também muito comuns. Envolvimento assintomático do sistema nervoso central pode ocorrer; 10% dos pacientes com doença de Whipple se apresentam com manifestações neurológicas e até 40% dos mesmos desenvolvem sintomas de envolvimento do sistema nervoso central, podendo esses acontecerem concomitante aos sintomas gastrointestinais, ou de forma isolada, preexistindo aos mesmos. As manifestações mais notadas são demência (70%), sintomas psiquiátricos (50%), paralisia do olhar conjugado (50%), disfunção hipotalâmica (33%), papiledema, oftalmoplegia supranuclear, convulsões, ataxia cerebelar, rebaixamento do nível de consciência e mioclonia (25%). Achado raro, mas patognômico é a paralisia supranuclear progressiva com miórritmias oculomastigatória e oculo-faciodesquelética, presente em 20% dos casos.^(5,6) Células PAS positivas têm sido encontradas no fluido cefalorraquidiano e no parênquima cerebral por ocasião de biópsia ou de exame *pos-mortem*. O exame liquorico pode não revelar as células PAS positivas mas exibe pleocitose linfocítica e hiperproteinorraquia, ou ser mesmo inteiramente normal. Tomografia computadorizada e ressonância magnética do crânio podem demonstrar anormalidades focais.

Hiperpigmentação cutânea e linfadenopatia periférica são os achados mais frequentes ao exame físico. Emaciação, consumo muscular, edema e neuropatia periférica estão frequentemente presentes, e parecem refletir a cronicidade e a intensidade da infecção.

Achados abdominais podem incluir distensão discreta, sensibilidade ou massas palpáveis que representam espessamentos inflamatórios do omento. Ascite e hepatoesplenomegalia são in-

comuns. Alterações torácicas incluem sopros cardíacos e atritos pleural e pericárdico, decorrentes da presença de anemia, endocardite bacteriana de valva aórtica e pleuropericardite. A doença de Whipple é uma causa clássica de endocardite valvar com cultura negativa. Envolvimento pancardiaco é encontrado nas autópsias de todos os casos clássicos da doença, porém exibindo sintomatologias em apenas 17 a 55% dos mesmos.

As alterações patológicas peculiares são observadas no intestino delgado, mesentérico e, frequentemente, em gânglios linfáticos pré-aórticos. As mesmas alterações podem ser encontradas em órgãos e em gânglios linfáticos extra-abdominais. A parede do intestino delgado é espessada, especialmente a mucosa. Diminutos depósitos amarelados marcam a posição de alguns canais linfáticos na subserosa do intestino, e há edema e fibrose do mesentérico. Microscopicamente, observa-se infiltração difusa da lâmina própria da membrana mucosa do intestino delgado por macrófagos. Os gânglios linfáticos regionais são aumentados de volume, de cor amarela e com a estrutura normal substituída por material espesso com aspecto de queijo.

Aproximadamente 15% dos pacientes não exibem sinais e sintomas clássicos da moléstia. A doença costuma ser fatal, se não tratada.

As alterações laboratoriais refletem a presença de anemia por deficiência de ferro, anemia do tipo doença crônica, alterações ligadas à disabsorção e velocidade de hemossedimentação frequentemente elevada.

O diagnóstico da doença antes do advento das técnicas de PCR em fluidos biológicos se baseava em exame histopatológico de biópsias jejunais exibindo infiltração da lamina própria por grandes macrófagos, contendo inclusões PAS positivas diástase resistentes. Em 1961, exames de microscopia eletrônica demonstraram que os materiais PAS positivos na realidade representavam bacilos em forma de bastonetes com localização intra e extracelular, e observáveis não só ao nível do jejuno, como em diversas localizações extraintestinais.

Com o advento das técnicas de PCR na década de 1990, o diagnóstico pode ser feito desde então, sem uso de biópsias, tanto nas formas extraintestinais da doença ou quando o exame histopatológico não é conclusivo.

Entretanto, a melhor evidência de infecção é a demonstração do organismo em tecido por meio do uso de coloração imunohistoquímica com antissoros específicos para *T. whipplei*.

PCR quantitativo para DNA de *T. whipplei* é utilizado como um teste confirmatório realizado em tecido e também em fluidos corporais aqui inclusos sangue, humor vítreo, fluido cerebrospinal e líquido sinovial. Teste de PCR na saliva e em fezes apresenta valor preditivo positivo de 95% se ambos forem positivos e valor preditivo negativo de 98% se ambos forem negativos. Digno de nota é o fato que menos de 5% de indivíduos sem doença de Whipple podem ser PCR positivos, e PCR no sangue total negativo não exclui a presença da doença.

O organismo pode crescer em meio de cultura, transcorrendo, em média, 30 dias para sua identificação, requerendo técnicas especiais de cultivo não disponíveis rotineiramente, permanecendo como uma ferramenta de pesquisa

O tratamento pode afetar a histologia da doença. As alterações principais consistem em diminuição no número e nos aspectos citológicos dos macrófagos PAS positivos e no padrão de inflamação, revertendo do aspecto difuso para o multifocal.⁽⁷⁾

Ao exame endoscópico, pode ser notado um duodeno pós-bulbar com mucosa de aspecto amarelo-pálida e áspera.⁽⁸⁾

É sempre importante mencionar que macrófagos PAS positivos, contendo o complexo *Mycobacterium avium*, causa de diarreia crônica em pacientes com AIDS, podem ser fator de confusão com doença de Whipple.

O diagnóstico de doença de Whipple no paciente acima descrito foi baseado na presença de um quadro de diarreia crônica com fezes aquosas e mal cheirosas, lassidão e emagrecimento; exclusão por exames complementares endoscópicos, laboratoriais e de imagem de outras patologias promotoras de diarreia crônica; e a positividade do teste de DNA específico para *T. whipplei* em fluido biológico, associados a uma resposta terapêutica brilhante com a utilização da associação sulfa trimetopim. A esse último fato se acresce o dado observado de melhora transitória, toda vez que o paciente se automedicava empiricamente com mesalazina, uma vez que esta droga, mediante seu componente 5-ASA, parece potencialmente interferir ou modular a atividade inflamatória na parede do tubo digestivo.

REFERÊNCIAS

1. Von Herbay A, Maiwald M, Ditton HJ, Otto HF. Histology of intestinal Whipple's disease revisited. A study of 48 patients. *Virchows Arch.* 1996;429(6):335-43.
2. Fleming JL, Wiesner RH, Shorter RG. Whipple's disease: clinical, biochemical, and histopathologic features and assessment of treatment in 29 patients. *Mayo Clin Proc.* 1988;63(6):539-51.
3. Whipple GH. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1907;18:382-91.
4. Dobbins WO III. Whipple's Disease. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1987.
5. Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's disease. *N Engl J Med* 2007;356(1):55-66.
6. Schwartz MA, Selhorst JB, Ochs AL, Beck RW, Campbell WW, Harris JK, et al. Oculomasticatory myorhythmia: a unique movement disorder occurring in Whipple's disease. *Ann Neurol.* 1986;20(6):677-83.
7. Gerard A, Sarrot- Reynauld F, Liozon E, Cathebras P, Besson G, Robin C, et al. Neurologic presentation of Whipple's disease: report of 12 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(6):443-57.
8. Geboes K, Ectors N, Heidebuchel H, Rutgeerts P, Desment V, Vantrappen G. Whipple's disease. Endoscopic aspects before and after therapy. *Gastrointest Endosc.* 1990;36(3):247-52.