
RELATO DE CASO

**DOENÇA DE WHIPPLE - UMA CONDIÇÃO NÃO RARA QUE PODE MIMETIZAR
ESPONDILoarTRITE E PIORA COM O USO DE IMUNOBIOLOGICO ANTI-TNF****WHIPPLE'S DISEASE - AN UNCOMMON CONDITION THAT CAN MIMIC
SPONDYLOARTRITIS AND WORSENS WITH THE USE OF ANTI-TNF
IMMUNOBIOLOGICAL**

Marina Machado Pereira¹
Ivânio Alves Pereira²

RESUMO

A doença de Whipple é uma condição rara causada pela *Tropheryma whipplei*. Sua apresentação articular mais comum é a artralgia migratória de grandes articulações. Mais raramente cursa com oligoartrite ou poliartrite, que podem preceder as manifestações gastrointestinais em vários anos. Cursa com diarreia e má absorção, podendo também causar derrame pleural e linfonodomegalias. Alguns pacientes podem apresentar sacroiliite, uveíte e confundir com espondiloartrite, e neste contexto o uso de anti-TNF pode ser iniciado. Os autores relatam o caso de um paciente masculino, 50 anos, com quadro compatível com espondiloartrite em que o início do infliximabe determinou piora clínica e após reavaliação confirmou tratar-se de doença de Whipple.

Descritores: Espondiloartrite. Doença de Whipple. Diarreia.

ABSTRACT

Whipple's disease is a rare condition caused by *Tropheryma whipplei*. Its most common articular presentation is migratory arthralgia of large joints. More rarely it courses with oligoarthritis or polyarthritis, which can precede the gastrointestinal manifestations in several years. It causes diarrhea and malabsorption, and may also cause pleural effusion and lymphadenopathy. Some patients may present with sacroiliitis, uveitis and confuse with spondyloarthritis, and in this context the use of anti-TNF may be initiated. The authors report the case of a 50-year-old male patient with a spondyloarthritis-compatible condition in which the onset of infliximab caused clinical worsening and after reassessment confirmed that it was Whipple's disease.

Keywords: Spondylarthritis. Whipple's disease. Diarrhea.

¹Discente do Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL. E-mail: marinampereira9@gmail.com

²Professor doutor da disciplina de reumatologia da Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL. E-mail: ivanioreumato@gmail.com

INTRODUÇÃO

A doença de Whipple (DW) é uma doença sistêmica causada por uma infecção pelo *Tropheryma Whipplei*, a qual foi descrita por um médico patologista americano chamado George Hoyt Whipple em 1907. Na ocasião ele relatou um paciente médico de 36 anos com poliartrite e diarreia, o qual faleceu após 5 anos de início da doença. (1)

A prevalência é rara com cerca de 1 caso por 1 milhão de indivíduos, e uma ocorrência estimada de 12 novos casos por ano no mundo. (2,3)

Embora a etiologia e patogênese não seja bem definida, a transmissão do patógeno provavelmente se dá por rota de contaminação fecal-oral. (2) Existe uma correlação com imunodeficiência celular e algumas moléculas HLA DRB1*13, DQB1*06 e HLA B27. (2,3)

O diagnóstico da DW se baseia na realização de biópsia de duodeno com coloração PAS (*periodic acid-Schiff*), a qual identifica o acúmulo de macrófagos PAS positivos na lâmina própria. Outro teste diagnóstico é a realização de reação em cadeia de polimerase (PCR) específico e quantitativo em tempo real utilizando sondas de oligonucleótidos específicas para as sequências de *Tropheryma whipplei*, capazes de detectar DNA do microorganismo nas amostras do duodeno, ou mesmo na saliva e fezes destes pacientes. (4)

O quadro clínico predominante desta condição é diarreia e síndrome de má absorção, mas nós reumatologistas devemos estar atentos para este diagnóstico, já que a DW pode causar, entre outras manifestações, artralgia, artrite, e muitas outras manifestações que mimetizam as doenças reumáticas, como febre, hiperpigmentação cutânea, derrame pleural, linfonodomegalias, sinais neurológicos e hepato-esplenomegalia. (2,3,5,6)

O envolvimento ocular inflamatório também é uma complicação, e determina comprometimentos diversos, como uveíte, envolvimento do humor vítreo, retinite, coroidite, ceratite seca, neurite óptica e pseudotumor ocular. (5,6)

RELATO DE CASO

Masculino, 50 anos, há 5 anos c/ artrite intermitente em punhos, joelhos e tornozelos. Acompanhavam lombalgia inflamatória, febre, perda de peso, diarreia crônica e hiperpigmentação da pele. Os exames laboratoriais mostraram PCR 21mg/l, FAN, fator reumatoide e anti-CCP negativos. As sorologias virais para VHB, VHC e HIV negativas. Os exames de imagem como radiografia de articulações sacroilíacas mostraram esclerose de articulações sacroilíacas, e a ressonância magnética de articulações sacroilíacas com alterações subcondrais e erosões, além de discreto edema subcondral compatível com sacroiliíte bilateral. Suspeitando-se de espondilite anquilosante, foi iniciado terapia com prednisona e metotrexate. Apesar do tratamento, em 4 meses apresentou novo quadro de dor lombar, em punho e joelho.

Um mês depois, foi internado com febre, perda ponderal e diarreia. Foram realizadas colonoscopia, EDA, TC de tórax e abdômen. Esta mostrou adenopatia mediastinal e espessamento pleural. Hemoculturas, ecocardiograma, mielograma e biópsia de medula óssea normais. Biópsia ganglionar-linfadenite inespecífica. Iniciado imunobiológico anti-TNF infliximabe, sem melhora clínica. Em reinternação por febre, diarreia e perda de peso, foi realizada nova EDA que mostrou duodenite com mucosa de aspecto granular e friável ao toque. A biópsia demonstrou mucosa com vilosidades alargadas e histiócitos PAS-positivos. Tratado para doença de Whipple, com ceftriaxona 2 semanas e sulfametoxazol-trimetropin em longo termo. Com a antibioticoterapia, foi obtida total resolução das manifestações clínicas e laboratoriais.

DISCUSSÃO

Reumatologistas devem investigar DW em pacientes que apresentam artralgia ou artrite indiferenciada, preferencialmente quando o envolvimento é de grandes articulações, e de padrão intermitente do tipo palindrômico. Como no caso aqui relatado, o quadro clínico também pode ser de uma espondiloartrite com HLA B27 positivo, com uveíte e sacroiliite, com artrite de grandes articulações e autoanticorpos negativos, como o FAN, fator reumatoide e anti-CCP. Importante lembrar que as manifestações articulares costumam ser a apresentação inicial da doença. É preciso estar atento para DW em pacientes com artrite que não melhoram com o tratamento com drogas antirreumáticas, especialmente aqueles que iniciam com sinais extra-articulares como febre, queixas digestivas ou sinais neurológicos após terem sido medicados com biológicos anti-TNF ou corticoides (7-12). Outras situações em que a investigação de DW deve ser realizada são nos casos de diarreia crônica de causa não explicada, febre de origem indiferenciada, sinais neurológicos inexplicados, uveítes, endocardite bacteriana com cultura negativa, biopsias com detecção de granulomas de células gigantes epiteliais, sem necrose caseosa. (2,3)

O tratamento da DW inclui o uso durante 2 semanas de antibioticoterapia parenteral capaz de alcançar altos níveis no líquido cerebroespinal, como ceftriaxone, geralmente seguido por sulfametoxazol + trimetropin oral por 1 a 2 anos. A combinação de hidroxiquina e doxiciclina também pode ser utilizada, em pacientes com evolução desfavorável. (2,3)

Em conclusão, a combinação de lombalgia, oligoartrite e sacroiliíte associadas a diarreia apresentada pelo paciente levantou a suspeita de espondiloartrite, em particular associada a doença de Crohn e colite ulcerativa, mas doença de Whipple deve ser lembrada e excluída, considerado a sua gravidade potencial e a chance de cura, em se tratando de uma doença infecciosa com tratamento eficaz.

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Schwartzman S, Schwartzman M. Whipple's disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013 May; 39(2):313-21.
3. Puéchal X. Whipple's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jun; 72(6):797-803.
4. Günther U, Moos V, Offenmüller G, Oelkers G, Heise W, Moter A, Loddenkemper C, Schneider T. Gastrointestinal diagnosis of classical Whipple disease: clinical, endoscopic, and histopathologic features in 191 patients. *Medicine (Baltimore).* 2015 Apr;94(15):e714. doi: 10.1097/MD.0000000000000714.
5. Lagier JC, Lepidi H, Raoult D, Fenollar F. Systemic *Tropheryma whippelii*: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. *Medicine (Baltimore).* 2010 Sep;89(5):337-45.
6. Kono M, Yamamoto K, Nagamatsu M, Kutsuna S. Use of polymerase chain reaction in the diagnosis of Whipple's disease. *J Infect Chemother.* 2015 Dec;21(12):885-8.
7. Marth T. Systematic review: Whipple's disease (*Tropheryma whippelii* infection) and its unmasking by tumour necrosis factor inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Apr;41(8):709-24.
8. Gaudé M, Tébib J, Puéchal X. Atypical focal forms of Whipple's disease seen by rheumatologists. *Joint Bone Spine.* 2015 Jan;82(1):56-9.
9. Meunier M, Puechal X, Hoppé E, Soubrier M, Dieudé P, Berthelot JM, Caramaschi P, Gottenberg JE, Gossec L, Morel J, Maury E, Wipff J, Kahan A, Allanore Y. Rheumatic and musculoskeletal features of Whipple disease: a report of 29 cases. *J Rheumatol.* 2013 Dec;40(12):2061-6.
10. Krol CG, de Meijer PH. Palindromic rheumatism: consider Whipple's disease. *Int J Rheum Dis.* 2013 Aug;16(4):475-6.
11. Sparsa L, Fenollar F, Gossec L, Leone J, Pennaforte JL, Dougados M, Roux C. [Whipple disease revealed by anti-TNF α therapy]. *Rev Med Interne.* 2013 Feb;34(2):105-9.
12. Silva GA, Neto JS. Whipple's disease manifested as difficult-to-diagnose polyarthralgia: a case report and literature review. *Rev Bras Reumatol.* 2015 May 24. pii: S0482-5004(15)00059-5. doi: 10.1016/j.rbr.2014.12.014. [Epub ahead of print]