



RELATO DE CASO

DOENÇA DE WHIPPLE: RARA CAUSA DE MÁ ABSORÇÃO INTESTINAL - RELATO DE CASO

WHIPPLE'S DISEASE: A RARE CAUSE OF INTESTINAL MALABSORPTION - CASE REPORT

Samantha Brandes¹

Fernanda Dal Bello²

Flávia Solano Patrício da Silva³

Luis Fernando da Silveira Lobo Cicogna⁴

RESUMO

A doença de Whipple é uma infecção sistêmica rara, causada pela bactéria gram-positiva *Tropheryma whipplei*, usualmente encontrada no solo. Acomete com maior frequência homens, entre 40 e 60 anos. Tem como característica ser uma doença com sintomas inespecíficos, o que dificulta seu diagnóstico. No presente estudo, relatamos o caso de um paciente do sexo masculino, 57 anos, que apresentava como sintomas principais diarreia e perda de peso significativa. Realizada investigação diagnóstica durante internação, onde a endoscopia digestiva alta confirmou o diagnóstico, com biópsia compatível com doença de Whipple. O paciente do presente estudo foi a óbito no décimo dia de internação. Entretanto, a doença quando diagnosticada precocemente apresenta bom prognóstico, sendo importante considerar doença de Whipple no diagnóstico diferencial de doenças disabsortivas. O tratamento é baseado em antibioticoterapia prolongada.

Descritores: Doença de whipple. Lipodistrofia intestinal. *Tropheryma whipplei*. Perda de peso. Diarreia.

ABSTRACT

Whipple's disease is a rare systemic infection caused by gram-positive bacterium *Tropheryma whipplei*, usually found in soil. It affects more often men between 40 and 60 years. Its characteristic is a disease with specific symptoms, which makes diagnosis difficult. In this study, we report the case of a male patient, 57, who had as main symptoms diarrhea and significant weight loss. Held diagnostic investigation during hospitalization, where endoscopy confirmed the diagnosis with a biopsy compatible with Whipple's disease. The patient in this study died on the tenth day of hospitalization. However, the disease when diagnosed early has a good prognosis, it is important to consider Whipple's disease in the differential diagnosis of malabsorptive diseases. Treatment is based on prolonged antibiotic therapy.

Keywords: Whipple disease. Intestinal lipodystrophy. *Tropheryma whipple*. Weight loss. Diarrhea.

¹ Médica Residente em Clínica Médica no Hospital Regional Hans Dieter Schmidt, Joinville, SC, Brasil.

² Médica Residente em Clínica Médica no Hospital Regional Hans Dieter Schmidt, Joinville, SC, Brasil

³ Médica Gastroenterologista, Preceptora da Residência de Clínica Médica e Gastroenterologia no Hospital Regional Hans Dieter Schmidt, Joinville, SC, Brasil.

⁴ Médico Clínico, Preceptor da Residência de Clínica Médica no Hospital Regional Hans Dieter Schmidt, Joinville, SC, Brasil.



INTRODUÇÃO

A Doença da Whipple é uma infecção multissistêmica rara causada pela *Tropheryma whipplei* – uma bactéria gram-positiva pertencente ao filo *Actinobacteria* e membro da ordem *Actinomycetales* (1), usualmente encontrada no solo (2). Somente cerca de 1.000 casos foram relatados até agora (3). Embora ocorra em pessoas de todas as idades em todo o mundo, o paciente típico é o homem branco de meia-idade (4). A doença mais comumente acomete homens entre 40 e 60 anos, com idade média de início dos 50 anos e uma relação homem-mulher de 8:1 (5). Em estudos post-mortem, a frequência da doença é inferior a 0,1% (6).

Em 1907, George Hoyt Whipple descreveu um caso de médico de 36 anos, com "perda de peso e força graduais, fezes contendo principalmente gordura e ácidos gordos e sinais abdominais indefinidos, e uma artrite múltipla peculiar" (7). Whipple publicou este caso apenas dois anos após sua graduação da Johns Hopkins University, em 1905. Embora a doença de Whipple foi primeiramente descrita em 1907, a primeira cultura bem sucedida de *T. whipplei* foi realizada quase um século depois, em 2000 (8).

A patogênese da doença de Whipple ainda permanece obscura (9). Seu curso clínico clássico tem três etapas: 1- sintomas prodrômicos inespecíficos, incluindo poliartralgia migratória (principalmente nas grandes articulações); 2- sintomas abdominais típicos: dor, diarreia, fraqueza e perda de peso; e 3- fase generalizada, incluindo esteatorréia, caquexia, linfadenopatia, hiperpigmentação e disfunção cardiovascular, pulmonar e neurológica (10). O tempo médio entre o sintomas prodrômicos e a fase generalizada é de 6 anos (8). Exames laboratoriais podem fornecer vários achados inespecíficos que, em combinação podem ser sugestivos da patologia, tais como: hipoalbuminemia, velocidade de hemossedimentação elevada e anemia (11). O diagnóstico é baseado na presença de sinais e sintomas característicos, e identificação do agente patológico *Tropheryma whipplei* no exame histopatológico de biópsia duodenal. Quando há suspeita clínica, sem achados histológicos, é recomendado o uso de testes de biologia molecular, especialmente reação em cadeia da polimerase (PCR) (12). O tratamento consiste na antibioticoterapia, seguida por um regime de manutenção por um período prolongado (10).

RELATO DE CASO

I.F.F., sexo masculino, 57 anos, leucodermo, casado, procedente de Joinville-SC, previamente diabético e ex-tabagista, interna em maio de 2015 devido quadro de diarreia e emagrecimento. Paciente referia emagrecimento de aproximadamente 35 quilos em um período de 4 meses, associado a dor abdominal difusa tipo cólica, diarreia aquosa, 8-10 episódios por dia, sem produtos patológicos, com início há 2 meses, apresentando períodos de melhora, porém sem remissão. Relatava ainda



hiporexia e náuseas. Ao exame físico, paciente encontrava-se em regular estado geral, contactuante, orientado, hipocorado, desidratado, emagrecido. Exame cardiopulmonar sem alterações. Abdomen escavado, flácido, depressível, indolor a palpação superficial e profunda, ruídos hidroaéreos presentes, sem massas palpáveis, sem sinais semiológicos para ascite. Extremidades aquecidas, sem edema de membros inferiores. Toque retal sem nodulações ou massas, presença de fezes na luva. O paciente permaneceu internado para investigação do quadro onde foram realizados exames complementares. Tomografia de abdome total apresentou moderada ascite e linfonodos infracentimétricos localizados na região retroperitoneal; tomografia de tórax apresentou importante alongamento aórtico com aneurisma de aorta ascendente medindo 4,4 cm no maior eixo. Endoscopia digestiva alta visualizou-se gastrite endoscópica enantematosa leve; colonoscopia sem alterações. Nos exames laboratoriais: leucócitos 6210/mm³, com 1% de bastões e 73% de segmentados, hemoglobina 8,3 g/dl, hematócrito 25,2%, plaquetas 134.000/mm³, RNI 2,5, albumina 1,4 g/dl, bilirrubinas totais 0,5mg/dl, bilirrubina direita 0,35mg/dl, uréia 51mg/dl, creatinina 1,6 mg/dl, sorologias para hepatite B, C, HIV e VDRL: negativas, líquido ascítico com GASA igual a 1 e negativo para células neoplásicas. Coprologia normal. No décimo dia de internação paciente evoluiu com edema agudo de pulmão refratário à medidas clínicas, necessitou de intubação orotraqueal, droga vasoativa, hemodiálise devido anúria. Iniciado antibioticoterapia com piperacilina + tazobactam, porém paciente evoluiu à óbito dois dias após. Posteriormente, biópsia de mucosa e submucosa duodenal revelou vilosidades alargadas e encurtadas por extensas coleções de macrófagos, com infiltrado inflamatório mono e polimorfonuclear, com eosinófilos e, por vezes, com formação de coleções neutrofílicas na base da mucosa e da submucosa. Coloração BAAR negativa. As colorações de PAS (ácido periódico de Schiff) com diástese revelaram material granuloso no interior dos macrófagos vacuolados – compatível com doença de Whipple (FIGURA 1).

DISCUSSÃO

A doença de Whipple é uma patologia rara. Sua prevalência anual estimada é 1:1.000.000, em sua maioria afetam homens caucasianos de meia-idade (1), conforme demonstra o caso acima. Após a infecção, a bactéria acomete todo o organismo, incluindo o epitélio intestinal e linfático, endotélio capilar, membrana sinovial, coração, pulmões, fígado, cérebro, os olhos e a pele. Entre as anormalidades do sistema imune inato, a associação da doença de Whipple com o antígeno leucocitário humano (HLA) tem sido descrita desde 1979, quando a associação com HLA B27 foi demonstrada (13). Esta deficiência imune parece ser específica, pois os pacientes não estão predispostos a infecção por outras bactérias. Além disso, IgG contra *Tropheryma whipplei* são detectados em cerca de 70% dos indivíduos saudáveis. Logo, a doença de Whipple mostra-se rara, mas, aparentemente, *Tropheryma whipplei* não (8).



Com base no acometimento por órgãos, a doença de Whipple pode ser dividida em três formas: clássica, doença de Whipple associada a endocardite e associada a manifestações neurológicas isoladas (14). As manifestações clínicas são heterogêneas e desafiam diagnósticos diferenciados, tais como doenças reumatológicas, vasculites, AIDS, enteropatias, tuberculose e outras doenças crônicas granulomatosas (doença de Crohn e sarcoidose) (15). O caso descrito trata-se da doença de Whipple clássica, com sintomas de má absorção intestinal – perda de peso, diarreia e hipoalbuminemia. Sabe-se que o sintoma gastrointestinal mais comum da doença de Whipple é a perda de peso, muitas vezes associada a diarreia. Dor abdominal, hepatoesplenomegalia e ocasionalmente, pode ocorrer hepatite. Ascite tem sido relatada em 5 % dos pacientes (8).

No presente relato, o paciente apresentou manifestações clínicas e laboratoriais compatíveis com a doença de Whipple e a biópsia duodenal evidenciou resultado típico, com a qual foi confirmado o diagnóstico. O diagnóstico é feito baseado nos sintomas clínicos típicos, associados a detecção do *T. whipplei* ou seu sequenciamento genético (DNA). Já o tratamento consiste em antibioticoterapia prolongada – sem antibioticoterapia a patologia frequentemente torna-se fatal. A escolha do antibiótico baseou-se no fato de que sulfametoxazol + trimetoprim atravessa a barreira hematoencefálica, sendo eficaz no tratamento do sistema nervoso central. Logo, o tratamento de escolha é sulfametoxazolmg 800+ trimetoprim 160mg duas vezes ao dia por 1 a 2 anos, precedido pela administração parenteral de estreptomicina (1 g por dia), em conjunto com penicilina G (1,2 milhões U por dia) ou ceftriaxona (2 g por dia) por 2 semanas (8).

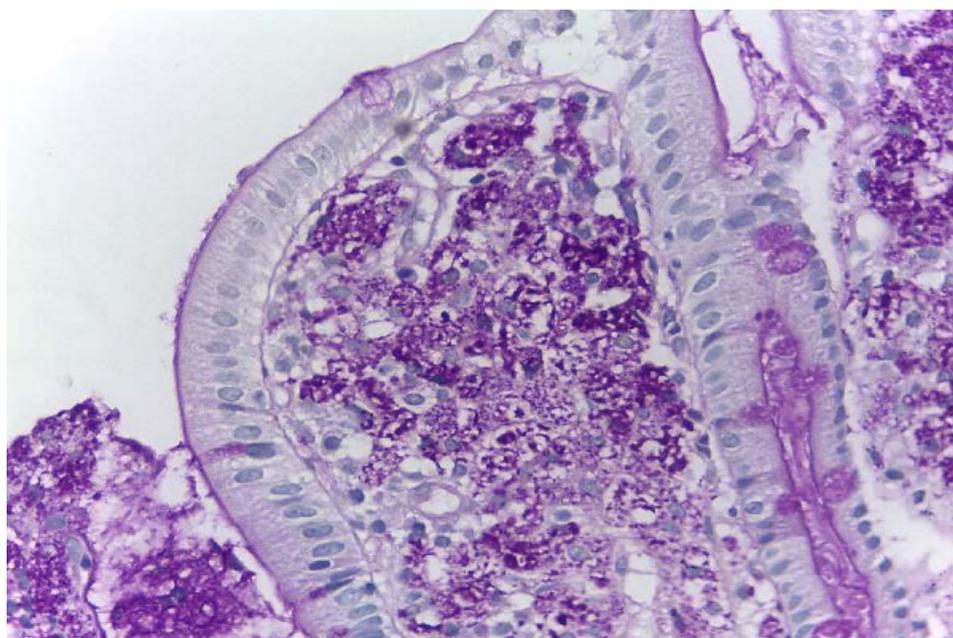


FIGURA 1 – Amostra histológica representada por fragmento de mucosa e parte da submucosa duodenal. Observam-se vilosidades alongadas e encurtadas por extensas coleções de macrófagos,



exibindo células de citoplasma amplo, claro e intensamente microvacuolado. Os núcleos são isomórficos, redondos ou ligeiramente ovulares, com cromatina finamente granulosa e regularmente distribuída. Há infiltrado mono e polimorfonuclear, com eosinófilos e, por vezes com formação de coleções neutrofílicas (coloração hematoxilina-eosina 400x).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carneiro AC, Lima P, Barbosa IP, Chaves FC. Doença de Whipple: desafio diagnóstico. *Acta Med Port.* 2004;17:481-6.
2. La Scola B, Fenollar F, Fournier PE, Altwegg M, Mallet MN, Raoult D. Description of *Tropheryma whipplei* gen. nov., sp. nov., the Whipple's disease bacillus. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology.* 2001; 54: 1471-79.
3. Dobbins WO III. Whipple's Disease. Charles C Thomas Publisher: Springfield; 1987.
4. Puechal X. Whipple disease and arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:74-9.
5. Fantry GT, Fantry LE, James SP. Chronic infections of the small intestine. In: Yamada T. *Textbook of Gastroenterology.* Chichester: Willey-Blackwell, 2009: 1225-44.
6. Enzinger FM, Helwig EB. Whipple's disease: a review of the literature and report fifteen patients. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1963; 336: 238-69.
7. Dumler JS, Baisden BL, Yardley JH, Raoult D. Immunodetection of *Tropheryma whipplei* in Intestinal Tissues from Dr. Whipple's 1907 Patient. *N Engl J Med* 2003; 348:1411-12.
8. Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's Disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 55-66.
9. 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: 217-26.
10. Freeman, HJ. *Tropheryma whipplei* infection. *World J Gastroenterol.* 2009;15:2078-80.
11. Feurle GE, Junga NS, Marth T. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. *Gastroenterology,* 2010; 138:478-86.
12. Cosme Á, Ojeda E, Muñagorri AI, Gaminde E, Bujanda L, Larzabal M, et al. Diagnosis of Whipple's disease using molecular biology techniques. *Rev Esp Enferm Dig.* 2011;103:213-7.
13. Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H, Raoult D. Failure and relapse after treatment with trimethoprim/sulfamethoxazole in classic Whipple's disease. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:2005-12.
14. Biagi F, Trotta L, Corazza GR: Whipple's disease. *Intern Emerg Med* 2012;7:209-213.
15. Monkemuller K, Fry LC, Rickes S, Malfertheiner P: Whipple's disease. *Curr Infect Dis Rep* 2006;8: 96-102.