

A Propósito de um Caso de Doença de Whipple

P. Correia Azevedo*, T. Judas*, R. Magriço**, H. Vara Luiz***, T. Meira****, J. Namora*****

■ Resumo

Homem, 60 anos, internado por diarreia e emagrecimento com um mês e meio de evolução. Estava emagrecido, hipotônico, com ascite e edemas dos membros inferiores. As análises revelaram anemia ferropénica, hipoproteinémia e hipoalbuminémia. Os estudos endoscópicos apenas detectaram telangiectasias e sinais de linfangiectasias a nível gástrico e duodenal. A tomografia computadorizada toraco-abdomino-pélvica mostrou líquido nos recessos peritoneais. Após dieta sem glúten houve melhoria da diarreia. Os resultados das biopsias duodenais, após a alta, demonstraram aspectos sugestivos de doença de Whipple, sendo confirmado por positividade da polymerase chain reaction para *Tropheryma whipplei* nas fezes. Medicado com co-trimoxazol houve melhoria clínica e laboratorial. Este caso clínico ilustra a importância de incluir a hipótese de doença de Whipple no estudo de diarreia crônica.

■ Abstract

*A 60 years-old man, admitted because of one and a half month history of diarrhea and loss of weight. On examination he was thin, pale, blood pressure was low, with signs of ascitis and ankle oedema. Laboratorial evaluation revealed severe ferropenic anemia, hypoproteinemia and hypoalbuminemia. Gastrointestinal endoscopies detected gastric and duodenal telangiectasias and signs of lymphangiectasias. CT-scan confirmed moderate ascitis. Diarrhea improved with gluten free diet. After hospital discharge, the histological results of duodenal biopsies revealed signs of Whipple's disease. Positive polymerase chain reaction for *Tropheryma whipplei* in stools confirmed it. The patient was treated with co-trimoxazol and clinical and laboratorial improvement was noted. This clinical case highlights the importance of including Whipple's disease when chronic diarrhea is under investigation.*

■ INTRODUÇÃO

A doença de Whipple foi pela primeira vez descrita em 1907 num doente de 36 anos que apresentava perda de peso progressiva, astenia, diarreia com fezes constituídas maioritariamente por gordura neutra e ácidos gordos, sintomas abdominais indefinidos e uma artrite múltipla peculiar. Foi denominada lipodistrofia intestinal por se terem constatado "grandes massas de gordura neutra e ácidos gordos nos espaços linfáticos". Os avanços na investigação permitiram que o estudo histológico detectasse abundantes macrófagos com material PAS positivo na lámina própria da parede intestinal destes doentes. Verificou-se que o tratamento com antibióticos parecia debelar a doença, alicerçando a hipótese de uma etiologia

infecciosa. Só em 1991, através da sequenciação do DNA, por polymerase chain reaction, se conseguiu identificar o agente etiológico *Tropheryma whipplei* – um bacilo Gram positivo relacionado com o *Actinomycetes*, podendo ser identificado em vários tecidos e líquidos do organismo^(1,2).

Existem na doença de Whipple vários aspectos controversos. Trata-se de uma doença rara, cuja incidência é variada, sendo mais frequente em homens de meia idade de origem europeia. No entanto, a bactéria responsável, *Tropheryma whipplei*, encontra-se ubiquitariamente presente no meio ambiente. Por outro lado têm sido detectados casos em que se identificou este agente no tubo digestivo, na ausência de doença de Whipple. A patogénese da doença é pois desconheci-

da, não parecendo haver relação entre a sequência genómica e as manifestações clínicas. Por estes motivos há que considerar os factores relacionados com o hospedeiro, como a diminuição da actividade do sistema imunitário, e com o próprio agente, ou seja com factores de virulência^(3,4). O tratamento desta doença é também controverso. Dadas as hipóteses de recidiva, existe a opção de terapêutica antibiótica agressiva em todos os casos, ou desta apenas ser reservada para os casos mais graves ou para as recidivas.

■ CASO CLÍNICO

Homem de 60 anos, serralheiro reformato e residindo sozinho, anteriormente assintomático, iniciou, cerca de um mês antes do internamento,

* Médico do Internato de Formação Específica em Medicina Interna do Serviço de Medicina do Hospital Garcia de Orta.

** Médico do Internato de Formação Específica em Nefrologia do Serviço de Nefrologia do Hospital Garcia de Orta.

*** Médico do Internato de Formação Específica em Endocrinologia do Serviço de Endocrinologia do Hospital Garcia de Orta.

**** Médico do Internato de Formação Específica em Gastroenterologia do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Garcia de Orta.

***** Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna do Serviço de Medicina do Hospital Garcia de Orta (Director: Dr. J. Barata).

quadro de diarreia líquida, com cerca de quatro defecções diárias, amarelada, de cheiro incaracterístico, mas sem sangue ou pus, emagrecimento de 15kg, e progressiva astenia, anorexia e adinamia. Por estes motivos recorreu ao serviço de urgência hospitalar, tendo sido posteriormente internado. Negava ocorrência concomitante de febre, náuseas, vômitos, dor abdominal, artralgias ou outras queixas. Tratava-se de um doente com antecedentes de etilismo acentuado (cerca de 100g de etanol por dia desde há mais de vinte anos), mas negava outras patologias, assim como negava viagens recentes, ingestão de água não canalizada, contacto com animais, trabalho no campo, referindo viver em condições higienosanitárias adequadas.

Na observação à entrada apresentava temperatura tímpanica 36.7°C, TA 90/50mmHg, pulso 80/minuto rítmico. Era evidente um acentuado emagrecimento, com peso 43kg, altura 1.65m (IMC 15.8kg/m²). Estava vigil, lúcido, colaborante, com pele e mucosas descoloradas, hidratadas, com orofaringe sem alterações, sem adenomegálias palpáveis nas diferentes cadeias ganglionares, a auscultação pulmonar revelava murmurio vesicular diminuído nas bases, mas sem ruídos adventícios, eupneico, a auscultação cardíaca não detectou sopros nem extra-sons, o abdómen era mole, depressível, indolor à palpação superficial e profunda, sem organomegalias ou massas palpáveis, nos membros inferiores eram evidentes edemas acentuados até aos joelhos bilateralmente, sem sinais de trombose venosa profunda, bem perfundidos, não foram detectadas alterações da pele e o exame neurológico era normal.

A avaliação laboratorial inicial revelou 2310000 eritrócitos/mm³, hemoglobina 6.1g/dL, hematocrito 19%, 4800 leucócitos/mm³ (neutrófilos 78.3%, eosinófilos 0.4%, basófilos 0.5%, linfócitos 19.7%, monócitos 1.1%), 117000 plaquetas/mm³, velocidade de sedimentação (VS) 6mm na 1^a hora, proteína C reactiva (pCr) 1.7mg/dL, ureia 64mg/dL, creatinina 0.6mg/dL, ionograma com sódio 128mEq/L e potássio 3.4 mEq/L, AST 14 U/L, ALT 6 U/L, bilirrubina total 0.2mg/dL, fosfatase alcalina 79mg/dL, siderémia 12mcg/dL, ferritina 44ng/mL, transferrina 101mg/dL e



Figura 1 - Imagem de endoscopia digestiva alta revelando microtelangiectasias gástricas e duodenais e sinais de linfangiectasia intestinal.



Figura 2 - Imagem de endoscopia digestiva alta revelando mucosa duodenal de aspecto atrófico.

análise sumária da urina sem alterações relevantes. Constatou-se hipoproteinémia grave (3.1 mg/dL) com albumina de 1.8mg/dL. O radiograma torácico apenas evidenciava ligeiro reforço hilar à direita e o electrocardiograma era normal. Face à grave anemia ferropénica, após terapêutica transfusional, o doente foi submetido a endoscopia digestiva alta que revelou microtelangiectasias dispersas no estômago e duodeno, com mucosa duodenal de aspecto atrófico, não havendo sinais endoscópicos de neoplasia. Foi admitida a hipótese de se tratar de uma síndrome de má-absorção, tendo sido por esse motivo efectuadas biópsias duodenais (Figuras 1 e 2).

Pediram-se também outros exames, como doseamento de folato e vitamina B12 pré-transfusionais e, para investigação de doença celíaca, estudo de anticorpos anti-transglutaminase, anti-endomísio e anti-gliadina. Foram efectuados exames bacteriológicos e parasitológicos das fezes cujos resultados foram negativos. As serologias para o VIH 1 e 2, para os vírus das hepatites B e C e para a sífilis foram negativos. Foi ainda estudada a função tiroideia que revelou TSH 6.4mU/L e T4 livre 0.81ng/dL; os anticorpos antitiroideus foram negativos; os marcadores neoplásicos estavam dentro da normalidade, excepto beta-2-microglobulina 6.2mg/L.

Foi efectuada tomografia computorizada toraco-abdomino-pélvica que não revelou alterações no parênquima pulmonar, mas havia moderado derrame pleural bilateral. Não se observavam adenomegalias mediastínicas, não havia alterações abdominais, nomeadamente do fígado, baco, pâncreas e vias biliares, não havia adenomegálias

com características patológicas a esse nível, e constatava-se discreto espessamento parietal do recto. No entanto a colonoscopia veio a não mostrar alterações. O doente iniciou, nos primeiros dias de internamento, dieta sem glúten, tendo-se constatado imediata resolução da diarreia. Foi ainda medicado com albumina humana, ferro endovenoso e oral e ácido fólico. O diagnóstico mais provável nesta altura era o de doença celíaca, ainda a necessitar de confirmação. O doente teve alta ao 16.^º dia de internamento melhorado mas, apesar de resolução da diarreia e acentuada melhoria da anemia e da hipoproteinémia, persistiam valores elevados de VS e pCr. No entanto, poucos dias após a alta, obtivemos os resultados das biópsias duodenais que detectaram "atrofia vilositária e infiltração de uma toalha de células histiocitárias contendo no citoplasma material PAS positivo ao nível da mucosa e também focalmente na lámina própria, achados morfológicos estes, compatíveis com doença de Whipple" (Figuras 3 e 4). Já em ambulatório, e vigia-

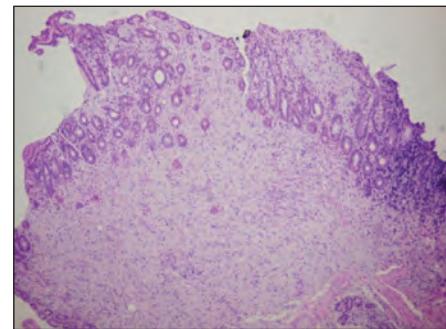


Figura 3 - Imagem de biópsia duodenal (ampliação 40x, coloração HE): atrofia vilositária e abundante infiltração da submucosa por macrófagos.

(continua na página 20...)

(...continuado da página 12)

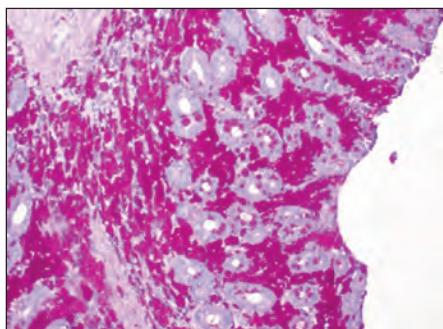


Figura 4 - Imagem de biópsia duodenal (ampliação 40x, coloração PAS): infiltração em toalha por células histiocitárias contendo no citoplasma abundante material PAS positivo ao nível da mucosa e também focalmente na submucosa.

do em consulta externa, o doente iniciou co-trimoxazol, tendo-se assistido a acentuada melhoria clínica com aumento de cerca de 20kg de peso em 6 meses, assim como à normalização laboratorial com Hb 12.5g/dL, VS 23mm na 1.^a hora e pCr 1.2mg/dL. Os anticorpos anti-transglutaminase, anti-endomísio e anti-gliadina vieram a revelar-se negativos. Por outro lado foram pedidas serologias para *Tropheryma whipplei* nas fezes que foram positivas, alicerçando o diagnóstico de doença de Whipple.

■ DISCUSSÃO

Perante o caso de um doente com diarreia há vários factores a considerar. Se a diarreia perdurar por um período igual ou superior a quatro semanas trata-se de uma diarreia crónica, como no presente caso. É importante detectar as características da diarreia, nomeadamente se é acompanhada de sangue ou pus, se surgiu com febre, emagrecimento ou outros sintomas gerais, se não cede a pausa alimentar (sugerindo neste caso diarreia secretória) ou se aparecerem sinais de esteatorreia (em que as fezes são fétidas e fluíram no vaso sanitário), bem como a existência de sinais de má-absorção⁽⁵⁾.

As causas mais frequentes de diarreia crónica nos países ocidentais são a síndrome do cólon irritável, a doença inflamatória do intestino, as síndromes de má-absorção (como a intolerância à lactose e a doença celiaca) e infecções crónicas, particularmente em doentes imunodeprimidos; a

síndrome de proliferação bacteriana é também frequente. No doente apresentado as características da diarreia sugeriam esteatorreia, sendo acompanhada de emagrecimento acentuado, anorexia, astenia e adinamia, tendo-se constatado alguns aspectos sugestivos da síndrome de má-absorção, como a hipoalbuminémia, a ferropénia e a deficiência de folato, entre outras. Era importante a endoscopia digestiva alta uma vez que houve dúvidas quanto a existência de meleñas e para realização de biópsias duodenais, importantes para o estudo da síndrome de má-absorção. A resposta à pausa alimentar foi indicativa de não se tratar de diarreia secretória, e a posterior resposta à dieta sem glúten apontava para a hipótese diagnóstica de doença celiaca, que mais tarde veio a ser excluída pela negatividade dos anticorpos anti-transglutaminase, anti-endomísio e anti-gliadina.

O diagnóstico de doença de Whipple foi efectuado pelos achados característicos desta doença, encontrados nas biópsias duodenais, nomeadamente a atrofia vilositária e a abundante infiltração de células histiocitárias contendo material PAS positivo ao nível da mucosa e da submucosa. Estes aspectos tornavam provável a hipótese de doença de Whipple que foi confirmada pela positividade da polymerase chain reaction para *Tropheryma whipplei* nas fezes^(6,7).

Apesar das queixas do doente terem consistido praticamente em diarreia prolongada, há outras queixas frequentes na doença de Whipple que o doente não apresentou, como artralgias, tão prevalentes nesta doença e que podem preceder as restantes manifestações, mas ainda febre, adenomegalias e melanodermia. Mais raramente, e em fases tardias, pode surgir o atingimento do sistema nervoso central, manifestando-se como demência, ataxia cerebelosa, oftalmoplegia supranuclear, nistagmo e mioclônias, sendo patognómica desta doença a miorritmia oculomastigatória. A endocardite infecciosa, embora rara, pode surgir nesta doença^(1,2).

O tratamento ainda se reveste de algumas áreas de incerteza. As tetraciclinas, tratamento de eleição no passado, foram abandonadas dadas as elevadas taxas de recidiva. Existe consenso no

tratamento com co-trimoxazol (160/800mg) oral durante cerca de 1 ano, devendo nos casos mais graves, como no atingimento do sistema nervoso central, ser precedido de ceftriaxona 2 gramas por dia durante 2 semanas. Muitos autores defendem no entanto que em todos os casos os doentes devem ser tratados de forma agressiva com ceftriaxona 2 gramas por dia durante 2 semanas, seguido do tratamento convencional com co-trimoxazol durante 1 ano, já que se tem constatado menos casos de recidiva com este esquema. Mais recentemente verificaram-se bons resultados com o tratamento inicial com meropenemo em alternativa a ceftriaxona⁽⁸⁾. Nos casos em que haja alergia aos compostos com sulfamidas deve-se utilizar a associação de estreptomicina e hidroxicloroquina. O caso do doente foi considerado como menos severo, pelo que se optou por terapêutica com co-trimoxazol isolado. A boa resposta ao tratamento, que se acompanhou de liberalização da dieta, alicerçou o diagnóstico. No entanto, o doente permanece vigiado em consulta externa, dado a percentagem de recidivas rondar os 17-35%. Nos casos de recidiva deve ser efectuado tratamento com ceftriaxona 2 gramas de 12 em 12 horas endovenosa durante 4 semanas, seguido da associação doxiciclina e hidroxicloroquina ou co-trimoxazol durante 1 ano.

O seguimento destes doentes é também controverso. Segundo alguns autores deve incluir biópsias duodenais ao fim de um ano que, no caso de persistência de material PAS positivo, obrigariam a continuar o tratamento. Se os aspectos histológicos forem estacionários ao fim de 2 anos o tratamento pode ser terminado com segurança. Futuramente deverá ser determinado o papel das serologias, da polymerase chain reaction ou da imunohistologia no seguimento dos doentes⁽¹⁾. Tem vindo a ser referida a síndrome de reconstituição imunológica durante o tratamento da doença, após resposta inicial favorável, com o aparecimento de fenómenos inflamatórios de gravidade variável, que deve ser identificada precocemente, e com frequência responde à corticoterapia⁽⁹⁾. O presente caso clínico apresenta a particularidade do doente ter melhorado com a dieta sem

glúten, factor de confundimento no diagnóstico e, por outro lado, demonstra a importância de incluir a doença de Whipple no algoritmo diagnóstico e terapêutico nos casos de diarreia crônica. ■

Correspondência:

Pedro Correia Azevedo
Rua das Descobertas, N.º 5, 2.º Dto
Alto dos Moinhos
2855-720 Corroios
Tlm.: +351 964621723 / +351 916278276
E-mail: pedroacazevedo@gmail.com

BIBLIOGRAFIA

1. Marth T. Whipple's Disease. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease, 6th ed, 2005; 97: 1307-1310.
2. Bai JC, Mazure RM, Vasquez H, et al. Whipple's Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2004; 2: 849-860.
3. Schneider T, Moos V, Lodenkemper C, et al. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. Lancet Infec Dis. 2008; 8 (3): 179
4. Fenollar F, Trani M, Davoust B, et al. Prevalence of asymptomatic *Tropheryma whipplei* carriage among humans and nonhuman primates. J Infect Dis. 2008; 197 (6): 880.
5. Camilleri M, Murray JA. Diarrhea and Constipation. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed, New York: McGraw-Hill Medical: 2011, 40: 308-319.
6. Ramzan NM, Loftus E Jr, Burgart LJ, et al. Diagnosis and monitoring of Whipple Disease by polymerase chain reaction. Ann Intern Med. 1997; 126 (7): 520.
7. Fenollar F, Laouira S, Lepidi H, et al. Value of *Tropheryma whipplei* quantitative polymerase chain reaction assay for the diagnosis of Whipple's disease: usefulness of saliva and stool specimens for first-line screening. Clin Infect Dis. 2008; 47 (5): 659.
8. Feurle GE, Junga NS, Marth T. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. Gastroenterology. 2010 ; 138 (2) : 478.
9. Feurle GE, Moos V, Schinnerling K, et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple disease: a cohort study. Ann Intern Med. 2010; 153 (11): 710.