

DOENÇA DE WHIPPLE: RELATO DE CASO - RECENTES AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Márcia Valéria COLLI, Júlio Maria da Fonseca CHEBLI, Pedro Duarte GABURRI

Hospital Santa Isabel - Ubá / MG, Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora

RESUMO

Os autores relatam um caso de Doença de Whipple em paciente do sexo masculino, de 55 anos, que apresentava predominância de sintomas gastrintestinais e importante comprometimento do estado geral, caquexia e anemia. O diagnóstico foi confirmado por exame histopatológico. Após o tratamento com antibióticos, observou-se excelente evolução clínica. Salientam-se a importância e a atualidade do diagnóstico, visto que, apesar de doença pouco freqüente, é potencialmente fatal e responde dramaticamente ao tratamento com antibióticos.

PALAVRAS-CHAVE

Doença de Whipple; lipodistrofia intestinal; *Tropheryma whipplei*.

INTRODUÇÃO

A Doença de Whipple (DW) é uma infecção bacteriana sistêmica causada por um microrganismo Gram-positivo do grupo dos Actinomicetos, denominado, em 1992, de "*Tropheryma whipplei*". Suas manifestações mais comuns, apesar de variáveis, são: diarreia, perda de peso, dor abdominal e artralgias. Entretanto, envolvimento cardíaco, pulmonar e do sistema nervoso central (SNC) são comuns, podendo ser clinicamente mais expressivos que os gastrintestinais. Relatamos um caso dessa enfermidade, ocorrido em um paciente de 55 anos, cujo diagnóstico foi induzido pelo achado de volumosas adenomegalias retroperitoneais e que apresentou notável resposta à terapia com antibióticos. É de se destacar que, desde o início deste novo século, com a possibilidade de cultura da *Tropheryma whipplei* e o surgimento de novos meios diagnósticos, tais como a reação de polimerização em cadeia (PCR), uma nova era se inicia em relação à epidemiologia e ao diagnóstico da DW.

RELATO DE CASO

Paciente A.C.S., 55 anos, sexo masculino, negro, carpinteiro, natural de São Geraldo (MG). Iniciou em janeiro de 2004, com dor periumbelical, anorexia, sensação de plenitude gástrica, diarreia predominantemente noturna, sem muco, pus ou sangue nas fezes e artralgias ocasionais. Apresentou emagrecimento de 28 kg, nos 4 meses seguintes. Era tabagista de 1 maço/dia, há mais de 30 anos, e portador de hipertensão arterial, fazendo uso regular de captopril e propranolol.

Ao exame físico, encontrava-se anictérico, hipocorado, sem adenomegalias periféricas e sem massas palpáveis ao exame abdominal. Tinha evidentes alterações tróficas da pele, indicativas de desnutrição crônica.

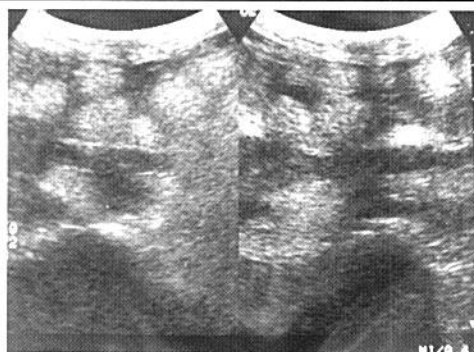
Os principais exames complementares encontrados à admissão estão sumarizados abaixo:

Hb = 8,6 g%, leucometria global $12.900/\text{mm}^3$, albumina = 3,4 g%, VHS = 42 mm/1 hora, glicose = 96 mg%, testes laboratoriais para estudo de doenças hepáticas sem anormalidades, uréia e creatinina normais e teste anti-HIV negativo. Radiografia do tórax, endoscopia digestiva alta, estudo radiológico da morfologia e trânsito do intestino delgado e colonoscopia mostraram-se sem alterações.

A ultra-sonografia abdominal evidenciou um volumoso processo expansivo sólido, hipocóico e lobulado, medindo 10,5 x 4,35 x 8,7 cm, com epicentro no mesogástrio, de localização retroperitoneal, como evidenciado na Figura 1, e com vascularização exuberante ao estudo com Doppler.

Figura 1

Ultra-sonografia abdominal, mostrando vários nódulos hipocóicos retroperitoneais correspondentes a linfonodos muito aumentados.



Uma tomografia computadorizada do abdome confirmou a existência das diversas nodulações hipodensas, retroperitoneais já referidas, envolvendo a aorta e a veia cava inferior, formando juntas um bloco no mesogástrio de 12 x 6 cm, sugestivas de volumosos linfonodos. Foi, então, realizada uma laparotomia para biópsia dos linfonodos. O exame histopatológico do material obtido evidenciou espaços vazios arredondados, lipogranulomas e macrófagos contendo material PAS positivo, compatível com o diagnóstico de DW. Foi constatada ausência de malignidade no material examinado. O paciente foi tratado com ceftriaxona 1g IM/dia, durante 10 dias, e, em seguida, foi mantido em uso de sulfametoxazol-trimetoprim (800 mg de sulfametoxazol + 160 mg de trimetoprim) 2 x ao dia, que deverá ser mantido por um período mínimo de 1 ano. Dois meses após o início do tratamento, estava assintomático, observando-se nítida regressão dos sinais de desnutrição e ganho de peso expressivo. O estudo hematológico mostrou hemoglobina de 14,5 g% e albuminemia de 4,5 g%.

DISCUSSÃO

Em 1907, George Hoyt Whipple, professor de Patologia na Universidade Johns Hopkins, relatou o caso de um missionário

médico domiciliado em Istambul, na Turquia, que apresentava poliartrites transitórias, febre, adinamia, perda de peso e diarreia. Whipple atribuiu a doença a uma lipodistrofia intestinal, causada por uma anormalidade no metabolismo lipídico¹. Posteriormente, em 1952, Paulley, na Inglaterra, estabeleceu a relação entre o tratamento com antibióticos e a remissão da doença, e, em 1961, “corpos bacilares” altamente sugestivos de um agente infeccioso foram descritos em fragmentos de biópsias de intestino delgado². Em 1991, uma porção do gene 16S do RNA ribossômico da bactéria foi seqüenciada por Wilson et al., permitindo a classificação da bactéria da DW no grupo dos Actinomyces³. Em 1992, esses achados foram confirmados por Relman et al. e a nova bactéria passou a denominar-se “*Tropheryma whipplei*” (das palavras gregas trophe = nutrição e eryma = barreira), enfatizando a contribuição de Whipple na primeira descrição da doença⁴. Utilizando-se o método da PCR, a seqüência do DNA bacteriano foi determinada e, desde então, a PCR tornou-se um útil instrumento para o diagnóstico da DW⁵. Em 2000, Fenollar et al. realizaram o sonho de muitas gerações de microbiologistas, ao conseguirem a cultura da bactéria causadora da DW⁶.

Apesar de já reconhecida como uma infecção bacteriana sistêmica, em que virtualmente todos os órgãos podem ser afetados, a DW tem como manifestações clínicas mais freqüentes a esteatorreia, perda de peso, dor abdominal e artralgiás. Podem ocorrer, também, outras manifestações além das gastrintestinais,

maioria dos casos. Recomenda-se, atualmente o uso, a longo prazo, de sulfametoxazol-trimetoprim, já que essa medicação é capaz de cruzar a barreira hematoencefálica, alcançando, assim, a possível ocorrência da infecção do SNC. Uma significativa melhora dos sintomas gastrintestinais e musculoesqueléticos pode ocorrer em poucos dias, mas a remissão histológica completa pode requerer dois anos ou mais⁸. Os sintomas neurológicos, quando presentes, têm uma alta taxa de recorrência, mesmo depois de um tratamento aparentemente bem-sucedido. Schnider et al. recomendam ceftriaxona associada à estreptomicina ou à ampicilina, por um período de 2 semanas, para tais casos⁹. O tratamento deverá, então, ser continuado por 1-2 anos, com sulfametoxazol-trimetoprim. A resposta à terapêutica deverá ser monitorada, através da melhora clínica e da ausência do *T. Whipplei* ao exame histopatológico. O uso da PCR nessa monitoração tem sido recomendado⁵.

O caso aqui descrito foi tratado com ceftriaxona por 10 dias, seguido do uso de sulfametoxazol-trimetoprim, que se mantém por 8 meses, observando-se uma excelente resposta clínica, com desaparecimento dos sintomas, recuperação do peso perdido e desaparecimento dos linfonodos aumentados do retroperitônio.

CONCLUSÕES

Na atualidade, a DW tem sido diagnosticada com maior freqüência, como resultado de uma maior divulgação de suas

Tabela 1

Cardiovasculares	Dermatológicas	Neurológicas	Oftalmológicas	Sistema Hematopoiético	Outras
pericardites,	hiperpigmentação,	estados	uveítes,	linfadenopatias	Febre de
fibrose	nódulos	confusionais,	oftalmoplegia,	mesentéricas,	origem
miocárdica,	subcutâneos,	alterações	coriorretinites,	retroperitoneais,	indeterminada
deformidades	lesões purpúricas	cognitivas,	glaucoma	mediastinais e	
valvares		demência,		priféricas.	
		mioclonias			

algumas das principais estando enumeradas na Tabela 1.

A doença é rara, mas potencialmente letal se não tratada adequadamente. Dados recentes sugerem que a DW pode ocorrer em idosos com maior freqüência que anteriormente imaginado⁷. Os achados histopatológicos característicos são mais freqüentemente encontrados no intestino delgado e representados pela distorção da arquitetura normal das vilosidades por um infiltrado de macrófagos com citoplasma grosseiramente granular, que se coram ao PAS (ácido periódico de Schiff). Esses macrófagos PAS-positivos podem também estar presentes nos linfonodos periféricos e mesentéricos e em vários outros órgãos. Outro achado característico nas biópsias do intestino delgado são espaços arredondados, aparentemente vazios, disseminados pela lâmina própria e que contêm uma gordura neutra em seu interior o que levou Whipple a descrevê-la como lipodistrofia intestinal, em 1907¹.

O diagnóstico da DW pode ser impreciso, especialmente se os sintomas gastrintestinais não estiverem presentes. Uma biópsia do intestino delgado é freqüentemente diagnóstica, embora em 30% dos casos nenhuma anormalidade seja encontrada. Em pacientes com envolvimento exclusivo do SNC, uma biópsia cerebral pode ser diagnóstica. A DW, embora potencialmente grave e fatal, responde dramaticamente ao tratamento antibiótico, na

características clínicas, do aperfeiçoamento dos meios diagnósticos e, talvez, de um possível aumento real de sua incidência. Embora potencialmente fatal, o êxito de seu tratamento depende do diagnóstico e terapia corretos e de uma vigilância contínua, em torno de 10 anos, para reconhecimento precoce de possíveis recaídas. Nossa intenção é contribuir para aumentar a expectativa diagnóstica da DW, bem como realçar o mais recomendável tratamen-

to na atualidade, lembrando as possíveis manifestações não digestivas da doença.



SUMMARY

WHIPPLE'S DISEASE : CASE REPORT - RECENT ADVANCES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

A case of a 55-years-old male with Whipple's disease is presented. The patient had predominance of gastrointestinal symptoms and great implications on his general health state, such as weight loss and anemia. The diagnosis was confirmed by histological examination. He was treated with antibiotics and had excellent clinical resolution. We call attention for the necessity of early diagnosis, and appropriated therapy since that although lethal if not treated, the disease responds dramatically to antibiotic treatment.

KEY WORDS

Whipple's disease; intestinal lipodystrophy; *Tropheryma whipplei*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Whipple GH. A hitherto undescribed disease characterised anatomically by deposits of fats and fatty acids in the intestinal mesenteric lymphatic tissues. *Johs Hopkins Hosp Bull.*1907;17:382-91.
- 2 - Romanul FCA, Radvany J, Rosales RK. Whipple's disease confined to the brain: a case studied clinically and pathologically. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*1977;40:901.
- 3 - Wilson KH, Blitchington R, Frothingham R, and Wilson JA. Phylogeny of the Whipple's-disease-associated bacterium. *Lancet* 1991; 338:474-475.
- 4 - Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, et al. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 1992;327:293-301.
- 5 - Ramzan NN, Loftus E, Burgart LJ, et al. Diagnosis and monitoring of Whipple's disease by polymerase chain reaction. *Ann Intern Med* 1997;126:520-7.
- 6 - Raoult D, Birg ML, La Scola B, Fournier PE, Enea M, Lepidi H, Roux V, Piette JC, Vandenesch F, Vital-Durand D, and Marie TJ. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 2000; 342:620-625.
- 7 - Durand DV, Lecomte C, Cathebras P, et al. Whipple disease. Clinical review of 52 cases. The SNFMI Research Group on Whipple Disease. *Medicine* 1997;76:170-84.
- 8 - Fleming JL, Wiesner RH, Snorter RG. Whipple's disease: clinical, biochemical and histopathological features and assessment of treatment in 29 patients. *Mayo Clin Proc* 1988;63:559-51.
- 9 - Schnider PJ, Reisinger EC, Berger T, et al. Treatment guidelines in central nervous system Whipple's disease (letter). *Ann Neurol* 1997;41:560-1.