

DOENÇA DE WHIPPLE E SISTEMA NERVOSO CENTRAL

PEDRO ABREU, ELSA AZEVEDO, LUÍS LOBO, CONCEIÇÃO SOUTO MOURA, CELSO PONTES
Serviços de Neurologia, Gastroenterologia e de Anatomia Patológica. Hospital de S. João. Porto.

RESUMO

A doença de Whipple é uma infecção bacteriana sistémica rara provocada pelo *Tropheryma whipplei*. As manifestações no sistema nervoso central caracterizam-se por demência lentamente progressiva, oftalmoplegia, cefaleias, mioclonias, disfunção hipotalâmica, e por um movimento patognomónico – miórritmia oculomastigatória-esquelética. O tratamento desta doença é efectuado com antibioterapia que ultrapasse a barreira hematoencefálica, durante pelo menos um ano. O rastreio da doença de Whipple em pacientes com quadros de clínica exclusivamente neurológica, por vezes atípicos ou sem diagnóstico definido, é muito importante dado que se trata de uma doença potencialmente tratável.

Palavras chave: Doença de Whipple; Tropheryma whipplei; Infecção; Sistema Nervoso Central

SUMMARY

WHIPPLE DISEASE AND CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Whipple disease (WD) is a rare systemic infection caused by the bacteria *Tropheryma whipplei*. Slowly progressive dementia, supranuclear ophthalmoplegia, headache, myoclonus, hypothalamic dysfunction, oculomasticatory-skeletal myorhythmia are characteristic manifestations when WD involves the central nervous system (CNS). Treatment of cerebral WD should be performed with antibiotics that reach the CNS for at the least one-year. We alert for the early diagnosis of WD in patients with exclusively neurological clinical pictures, sometimes with atypical or non-definitive diagnosis, because it is a potential treatable disease.

Key Words: Whipple Disease; Tropheryma whipplei; Infection; Central Nervous System

INTRODUÇÃO

George Hoyt Whipple, em 1907, descreve pela primeira vez uma doença crónica que apelida de “lipodistrofia intestinal” e cujo quadro clínico clássico se caracteriza por artralguas, diarreia, emagrecimento, dores abdominais, tosse, febre, hipotensão, hiperpigmentação cutânea e anemia grave¹.

Actualmente esta doença é designada por doença de Whipple (DW), sendo reconhecida como uma infecção crónica, multi-sistémica e recidivante², causada pelo bacilo gram positivo *Tropheryma whipplei*³.

Epidemiologia

A DW é considerada uma doença rara^{4,5} que afecta, com maior frequência, homens (80%)⁶ na sua maioria de raça caucasiana, residentes na Europa ou América do Norte⁷. A idade média na altura do diagnóstico aproxima-se dos cinquenta anos (49,1 anos), embora possa afectar todas as faixas etárias (estão descritos na literatura casos desde os três meses até aos 83 anos)^{5,6,8}. A verdadeira incidência da DW ainda é desconhecida, embora haja estimativas que apontam para 12 novos casos/ano a nível mundial⁷, um número provavelmente subestimado como é sugerido pelo aumento da quantidade de casos diagnosticados e publicados após a introdução de novos métodos de diagnóstico (PCR)⁹. Alguns estudos demonstraram uma maior prevalência da DW em habitantes de regiões rurais, nomeadamente nos agricultores⁷. Aproximadamente 26% dos doentes apresentam o antigénio de histocompatibilidade de classe I, HLA B27 (3 a 4 vezes superior ao esperado)^{7,10}, embora esta característica não seja encontrada em todas as populações estudadas (por exemplo: a Italiana¹¹ e Argentina¹². Embora não pareça existir um padrão de transmissão familiar, estão descritos vários casos familiares^{13,14}); não obstante serão necessários mais estudos para investigar se existem alterações genéticas que possam predispor para este tipo de infecção. (Quadro I)

Etiopatogenia

A etiologia desta doença foi até há bem pouco tempo obscura, embora existissem suspeitas, desde a sua descrição inicial, que o agente etiológico fosse uma bactéria^{1,4,5}. Só em 1961, com o advento da microscopia electrónica, foi possível confirmar essa hipótese¹⁵⁻¹⁷ pela identificação de estruturas baciliformes trilaminares presentes na mucosa e nos macrófagos intestinais, que corresponderiam às estruturas PAS positivas observadas na microscopia óptica.

Em 1991, através da aplicação de técnicas moleculares, foi possível sequenciar uma porção do gene 16S rRNA e

Quadro I - Características Epidemiológicas da Doença de Whipple do SNC

Sexo	Masculino (80% dos casos)
Raça	Caucasiana
Idade média (na altura do diagnóstico)	50 anos
População (maior prevalência da doença)	Habitantes de zonas rurais
Países (maior prevalência da doença)	Europa e América do Norte
Incidência	12 casos/ano*

* A nível mundial

classificar o agente causal - o actinomiceto gram-positivo diástase-resistente *Tropheryma Whipplei*¹⁸, um organismo filogeneticamente relacionado com o *Mycobacterium avium*¹⁹⁻²¹.

Este organismo encontra-se no solo (o que poderia explicar uma maior prevalência entre os agricultores⁴), na água contaminada de esgoto²² e na saliva de indivíduos saudáveis²³ (embora não exista evidência de que possa haver transmissão interpessoal⁵). Foi também isolada esta bactéria em 4,8% das biópsias duodenais e em 11,4 % do suco gástrico de indivíduos sem evidência da doença, sugerindo que esta bactéria possa ser um agente comensal normal²⁴.

Ainda se encontra por esclarecer a patogenia da DW. No entanto, devido às suas características epidemiológicas e genéticas peculiares e por se tratar de uma doença crónica e recidivante, vários investigadores têm apontado para a existência de uma possível susceptibilidade individual dos doentes ao organismo.

Nestes indivíduos parece existir um defeito da imunidade celular envolvendo a activação e interacção dos macrófagos com os linfócitos T, o que resultaria numa fagocitose e degradação intracelular deficientes da *T. whipplei*, permitindo uma fácil disseminação do bacilo a partir do sistema gastrointestinal²⁵.

De facto, os doentes com DW apresentam macrófagos com incapacidade persistente de degradar microorganismos intracelularmente²⁶ e uma resposta deficiente de hipersensibilidade cutânea retardada²⁷⁻²⁹. A alteração nos macrófagos destes indivíduos parece residir na existência de um défice da expressão de receptores de membrana da cadeia do receptor 3α do complemento (CD11b), um dos responsáveis pela fagocitose celular²⁹. Nestes doentes também se verifica um defeito intrínseco na produção de

IL-12, o que por sua vez induz uma menor produção de IFN- γ e por consequência diminui a produção de imunoglobulina G2 e a capacidade de fagocitose e de degradação intracelular por parte dos macrófagos da mucosa intestinal²⁹⁻³¹. Esta diminuição da produção da IL-12 foi observada durante e após o tratamento da DW, indicando que esta alteração não ocorre devido à desnutrição debilitante acompanhante da doença ou à alteração da função e/ou diminuição do número dos monócitos³².

A alta concentração de bactérias viáveis na mucosa intestinal parece estar relacionada com um defeito na imunidade celular da mucosa, que se caracteriza por uma deficiente resposta Th1 e pela presença de um número reduzido de linfócitos TCD4+ na lâmina própria. Esta última constatação sugere que a mucosa intestinal seja uma importante porta de entrada para a *T. whipplei*³².

Anatomopatologia

Dobbins³³ postulou que todos os doentes com DW apresentam um envolvimento anatomopatológico do cérebro³⁴, o que é confirmado em parte pelos trabalhos de vonHerbay et al (7 em 10 doentes tinham PCR+ no LCR para *T. whipplei*)³⁵.

As alterações cerebrais macroscópicas mais comuns na DW são a atrofia cerebral generalizada e a presença de pequenos nódulos esbranquiçados até 2 mm de diâmetro, espalhados difusamente pela substância cinzenta do córtex cerebral e cerebeloso e na substância cinzenta subependimária presente à volta dos ventrículos e do aqueduto. A nível microscópico ficou demonstrado que os nódulos contêm agregados de macrófagos fortemente PAS positivos diástase resistentes com restos de material bacilar, rodeados por grandes astrócitos reactivos.

Num estágio mais avançado da doença os macrófagos PAS positivos encontram-se também na substância branca podendo atingir o espaço subaracnoideu e associar-se a morte neuronal, a formação de vacúolos e desmielinização^{5,36}.

Foi também descrita a presença de microenfartes cerebrais (<5mm de diâmetro), provavelmente provocados por microembolos de proveniência cardíaca, uma vez que nas necrópsias destes doentes encontram-se com frequência vegetações nas válvulas cardíacas^{37,38}.

Manifestações Clínicas Neurológicas

A DW caracteriza-se, na maioria das vezes, por um pródromo de poliartrite migratória, fadiga, emagrecimento e anemia, seguido de um síndrome progressivo de dor e distensão abdominal, esteatorreia e caquexia⁶.

Os sintomas extraintestinais são frequentes, particu-

larmente nos estádios precoces da doença, podendo preceder em vários anos as manifestações gastrointestinais ou sistémicas^{8,25}. As manifestações extraintestinais mais comuns são a artropatia e sintomas constitucionais (particularmente o emagrecimento, presente em mais de 2/3 dos casos em algumas séries), no entanto, o sistema nervoso central, cardiovascular, mucocutâneo, pleuropulmonar e oftalmológico, por ordem de frequência, podem também ser afectados de algum modo durante a evolução da doença^{6,8,25}.

Em 43% dos doentes com DW o SNC é atingido de forma secundária pela doença^{5,6,39}. Porém, em 15 a 20% dos doentes com alterações gastrointestinais frustradas a DW pode apresentar-se simplesmente com alterações neurológicas^{6,40}. O SNC é afectado de uma forma isolada ou primária em apenas 5% dos doentes⁵.

A DW é uma doença difícil de reconhecer, não só pelo facto de ser uma doença rara, mas também por ser uma doença com manifestações clínicas muito variadas sobretudo quando não existem manifestações sistémicas da doença, no entanto, as alterações neurológicas mais frequentes da DW são as alterações cognitivas, distúrbios dos movimentos oculares, alterações do movimento (particularmente mioclonias) e alterações hipotalâmicas (Quadro II). Esta doença pode ainda manifestar-se sob a forma de convulsões, encefalopatia de Wernicke, alterações da linguagem (disfasia), alterações neurológicas focais (inclusive com envolvimento dos pares cranianos), alterações cerebelosas, síndrome meníngeo, alterações neurológicas mimetizando AVC e mielopatia (estas duas últimas manifestações são consideradas excepcionais)^{2,39}.

Quadro II - Manifestações Clínicas da Doença de Whipple no SNC

Manifestações clínicas	Percentagem de casos
Alterações cognitivas	71%
Oftalmoplegia supranuclear	51%
Alteração do estado de consciência	50%
Manifestações hipotalâmicas	31%
Mioclonias	25%
Ataxia	20%
MOE e MOM	20%

MOM - miórritmia oculomastigatória;
MOE - miórritmia oculo-facioesquelética
(Quadro baseado no trabalho de Dutly et al⁹)

As alterações cognitivas são inespecíficas e resumem-se a declínio cognitivo, depressão, síndrome confusional, alterações do comportamento e da personalidade e perda de memória^{5,41}.

As alterações dos movimentos oculares caracterizam-se por uma oftalmoplegia que é quase sempre do tipo supranuclear, inicialmente com envolvimento dos movimentos verticais em detrimento dos horizontais. A parésia oculomotora pura e a oftalmoplegia internuclear são raras⁵.

Dentro das alterações do movimento existem duas que são consideradas patognomónicas da DW: a miórritmia oculomastigatória (MOM) e a miórritmia oculofacioesquelética (MOE)⁴¹. A MOM caracteriza-se por oscilações pendulares convergentes-divergentes dos olhos, síncronas com a contração involuntária rítmica dos músculos da mastigação, num ritmo, aproximadamente, de uma por segundo^{41,42}. A MOE trata-se do mesmo tipo de movimento, mas por parte dos músculos da face e dos membros^{43,44}. A MOM e a MOE embora patognomónicas só aparecem em 15 a 20 % dos casos⁴¹⁻⁴⁴. As mioclonias presentes na DW podem ser focais ou segmentares (neste último caso afectando os membros ou os músculos faciais)⁴⁵⁻⁴⁷. Em alguns casos, os doentes podem ainda apresentar ataxia⁵, como complicação de lesões cerebelosas ou associada a outras alterações neurológicas (como por exemplo: as mioclonias).

A hiperfagia, a polidipsia e a disrupção do padrão do sono com hipersónia são as alterações hipotalâmicas que com maior frequência são descritas na literatura^{48,49}.

A tríade composta pela demência, oftalmoplegia e mioclonias está presente em 10% dos doentes, sendo muito sugestiva de DW⁵.

Nestes doentes, podemos também encontrar importantes alterações oculares como queratite, uveíte, retinite, nevríte óptica e papiledema^{23,50}.

Diagnóstico

Louis *et al*³⁹ propuseram critérios de diagnóstico para a DW do SNC, baseados na clínica e em meios complementares de diagnóstico. Segundo estes autores, para se realizar um diagnóstico definitivo de DW do SNC é necessária a presença de pelo menos uma destas alterações: MOM ou MOE, biópsia positiva e/ou análise PCR positiva. No caso da biópsia ser efectuada noutro tipo de tecido que não o SNC, são requeridos sinais e sintomas neurológicos para se poder efectuar este diagnóstico. Ainda, segundo estes critérios para se efectuar o diagnóstico de possível DW do SNC é necessária a presença de, pelo menos, um destes sinais/sintomas sistémicos: febre de

origem indeterminada, sintomas gastrointestinais, artralgias, linfadenopatia e suores nocturnos; associada à presença de, pelo menos, um destes sinais neurológicos: oftalmoplegia supranuclear, mioclonias, demência e sintomas hipotalâmicos.

Por norma, em caso de suspeita de DW devem colher-se biópsias de tecido duodenal distal e proximal e do jejuno para análise histológica e, dependendo das manifestações da doença, também deve colher-se amostras de líquor, tecido de válvulas cardíacas, nódulos linfáticos e tecido sinovial²⁵.

O padrão histológico clássico da DW caracteriza-se pela presença de um infiltrado de macrófagos de citoplasma granular com inclusões PAS positivas, diástase resistentes (restos mais ou menos intactos de bactérias fagocitadas) nos tecidos afectados (Figuras 1 e 2). No caso particular do SNC, esse padrão define-se também pela existência de infiltrados de macrófagos com grânulos, por vezes corpos falciformes, intracitoplasmáticos PAS positivos, diástase resistentes⁵¹.

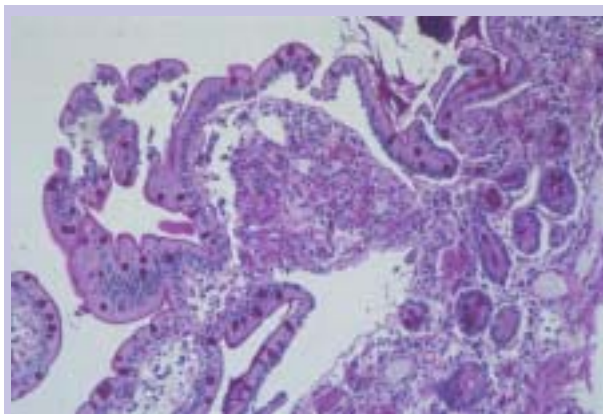


Fig. 1 - (PAS 100X) - Material PAS positivo no citoplasma dos macrófagos, observados no córion da mucosa entérica, em doente com doença de Whipple cerebral.

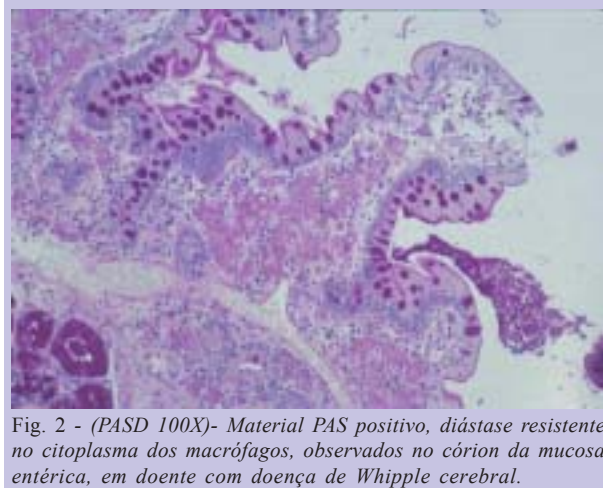


Fig. 2 - (PASD 100X) - Material PAS positivo, diástase resistente no citoplasma dos macrófagos, observados no córion da mucosa entérica, em doente com doença de Whipple cerebral.

Contudo, a presença de macrófagos com material PAS positivo não é completamente específica da DW, pois também está presente em doentes com infecções provocadas pelo *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Rhodococcus equi*, *Bacillus cereus*, corinebacterium, histoplasma ou por determinado tipo de fungos. O diagnóstico diferencial pode ser efectuado com a coloração Ziehl – Neelsen para os casos cuja infecção é devida a organismos ácido-resistentes⁵²⁻⁵⁴.

O facto de não obtermos biópsias intestinais positivas não invalida o diagnóstico de DW, pois a doença pode ser restrita à sub-mucosa e por isso não ser diagnosticada numa biópsia de mucosa. Além disso as biópsias podem ser normais durante a evolução da doença. Esta situação acontece, particularmente, quando as biópsias são realizadas nas fases iniciais da doença ou após o início da antibioterapia⁵⁵⁻⁵⁷.

A microscopia electrónica é utilizada, desde 1961, para identificar/confirmar a presença da bactéria *T. Whippley*. No entanto, trata-se de um meio complementar de diagnóstico que não está presente em todos os hospitais e que exige métodos laboratoriais complexos e demorados para a preparação das amostras, de modo que actualmente só é utilizada nos casos em que os resultados da PCR e/ou histologia são duvidosos⁹.

A imunohistoquímica melhora a sensibilidade e especificidade dos métodos histológicos sendo, hoje em dia, possível detectar o bacilo em macrófagos de sangue periférico usando anticorpos policlonais⁵⁶⁻⁶⁰.

O cultivo da bactéria foi extraordinariamente difícil e só em 1999 Raoult D et al³¹, utilizando técnicas laboratoriais especiais, conseguem pela primeira vez cultivar o microrganismo a partir de fibroblastos humanos.

Actualmente, a cultura do organismo é feita apenas com o propósito da investigação, podendo ser realizada em fibroblastos humanos (MRC5), células Hel e monócitos de sangue periférico^{18,61}.

A PCR é nesta doença um instrumento diagnóstico importante, pois apresenta uma grande sensibilidade e especificidade⁶², sendo especialmente útil nos casos com manifestações atípicas e/ou quando o diagnóstico não pode ser confirmado histologicamente^{3, 4, 24, 62}.

Esta técnica possibilitou a identificação desta bactéria em numerosos tecidos, como no coração⁶³, no vítreo⁶⁴, nas células de sangue periférico^{65,66}, no pulmão⁶⁷, e mais recentemente, no líquido³⁵.

Existem várias sequências genéticas baseadas no 16S rRNA, 23S rRNA ou RpoB do bacilo que se podem utilizar para identificar a bactéria através da PCR⁶⁸.

Recentemente, foi possível realizar uma análise quan-

titativa com PCR em tempo real para a sequência de ADN RpoB, tendo sido proposto um *cut-off* baseado no número de cópias de ADN da bactéria para evitar resultados falso positivos (foram encontradas 10^2 a 10^5 cópias de ADN nos indivíduos infectados e nenhuma nos indivíduos saudáveis)²⁵.

Apesar da PCR ser um método com uma boa especificidade, existem autores que recomendam a análise de mais do que um tecido orgânico⁵⁴ e a utilização de dois conjuntos de “primers” bem caracterizados e obtidos a partir de dois genes diferentes do bacilo, de modo a evitar a presença de falsos positivos por contaminação²⁵.

A serologia apresentou, inicialmente, resultados promissores³¹; porém, trata-se de um método sem sensibilidade e especificidade suficientes para a detecção da bactéria²⁵.

Na DW, as alterações nos exames laboratoriais de rotina são consideradas inespecíficas, podendo revelar, em alguns casos, anemia hipocrômica ou normocítica, linfocitopenia, eosinofilia, trombocitose, velocidade de sedimentação elevada, aumento das proteínas de fase aguda (como a proteína C reactiva), hipoalbuminemia, carência de ferro, alterações da função hepática e alterações hidroelectrolíticas^{9,25}. Estas alterações são devidas, na maior parte das vezes, à síndrome de má absorção intestinal ou à enteropatia perdedora de proteína. Nestes doentes também encontramos com frequência esteatorreia, redução da absorção da xilose, baixos níveis sanguíneos de carotenos e de colesterol²⁵.

As alterações do líquido são também consideradas inespecíficas. O estudo do líquido pode ser normal ou apresentar pleocitose e aumento de proteínas. No sobrenadante da centrifugação do líquido é possível, em alguns doentes, encontrar células PAS positivas⁶⁹.

As alterações no EEG e nas técnicas de imagiologia cerebral que estes doentes muitas vezes apresentam não são consideradas patognomónicas.

O EEG pode apresentar uma actividade inespecífica de ondas lentas⁷⁰.

A TC e RM cerebral podem ser normais ou demonstrar atrofia cerebral, lesões ocupando espaço com captação de contraste, lesões da substância branca, lesões anelares captantes de contraste e hidrocefalia^{6,40, 71} (Figura 3). A RM é, no entanto, superior à TC uma vez que consegue detectar lesões de menor dimensão⁷¹.

Tratamento

A DW não tratada pode ser fatal²⁵, mas, uma vez iniciada a terapêutica com antibióticos, a maior parte dos doentes apresenta melhoria clínica e laboratorial⁵.

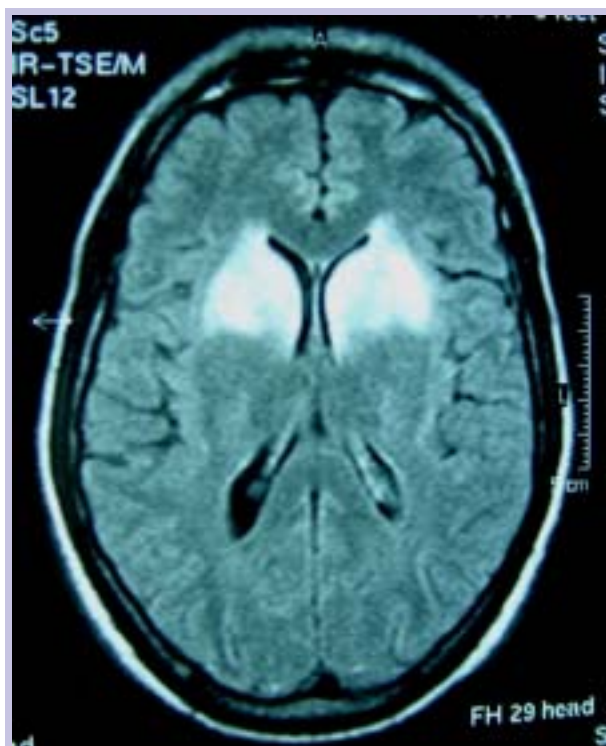


Figura 3- RM cerebral (Flair 0,5 T)- alteração inespecífica de sinal a nível predominantemente dos gânglios da base em doente com doença de Whipple cerebral.

Devido à falta de experiência na abordagem desta doença e por não existirem estudos prospectivos quanto à duração e tipo de tratamento, não é de surpreender o facto de ainda não existir um consenso generalizado em relação ao regime antibiótico a utilizar na DW²⁵.

As recidivas da DW podem aparecer vários anos após a suspensão da terapia, apesar de um tratamento inicial considerado eficaz⁷², ocorrendo com maior frequência em doentes com envolvimento do SNC⁷³ e em doentes tratados com um único tipo de antibiótico ou com antibióticos que não ultrapassam a barreira hematoencefálica (como por exemplo as tetraciclina ou as penicilinas orais)²⁵.

Vários autores recomendam a utilização de antibióticos que ultrapassem a barreira hematoencefálica e que gerem concentrações bactericidas para o organismo no SNC³⁵ durante pelo menos um ano, uma vez que existe o envolvimento do SNC numa grande parte dos doentes e pelo facto de o SNC ser a região que com maior frequência é envolvida nas recidivas da doença^{35,73}.

Até ao presente, foram utilizados numa base empírica vários esquemas terapêuticos com vários antibióticos, como penicilinas orais associadas a estrepto-

micina, tetraciclina, cloranfenicol, macrólidos e cefalosporinas de terceira geração²⁵.

Atualmente, recomenda-se a utilização do cotrimoxazol (160/800 mg, per os, duas vezes/dia, durante pelo menos um ano) como tratamento de primeira linha^{25,74,75}, em detrimento de um outro esquema terapêutico, que empregava as tetraciclina, uma vez que estas apresentam uma maior taxa de recidivas por não ultrapassarem a BHE^{35, 54}.

As fluorquinolonas não são uma boa escolha para tratar este tipo de doentes pois estudos recentes parecem ter provado que a *T. whipplei* apresenta uma resistência natural a este fármaco⁷⁶.

O tratamento oral, especialmente naqueles gravemente doentes ou com atingimento do SNC, deve ser precedido por terapia endovenosa com ceftriaxona (2 g dia e.v.) durante quinze dias ou com outro tipo de antibiótico que ultrapasse rapidamente a barreira hematoencefálica^{74,75}.

Outro esquema advogado para o tratamento da DW consiste na utilização da penicilina 1,2 MU 8/8h e estreptomina 1g/dia intravenosa durante quinze dias, seguida de tratamento com cotrimoxazol ou cefalosporinas de terceira geração por via oral⁷³.

Pode empregar-se a ceftriaxona ou cefixime e.v. no caso de recidiva da DW em doentes sob tratamento com cotrimoxazol⁷⁴ ou se houver intolerância a este fármaco²⁵. O cloranfenicol também pode ser usado para o tratamento da DW⁵.

O interferão γ foi utilizado experimentalmente em conjunto com a antibioterapia em doentes com doença refractária aos antibióticos e levou, em alguns casos, à erradicação da bactéria do tracto gastrointestinal e do SNC⁷⁷.

Fármacos que deprimem a imunidade celular, como os corticosteroides⁷⁸ e o metotrexato⁷⁴ foram associados a exacerbações da doença.

Deve ser efectuado o tratamento sintomático das complicações, tendo sido utilizados valproato de sódio, clonazepam ou piracetam em tentativas de controlo das mioclonias, MOM e MOE⁵

Apesar da boa resposta da maior parte dos doentes à antibioterapia, é difícil reverter alterações neurológicas e em alguns doentes a deterioração neurológica mantém-se, apesar do tratamento instituído²⁵.

Os doentes com alterações mentais e oftalmoplegia costumam responder melhor à antibioterapia, ao contrário daqueles com alterações estruturais mais evidentes como granulomas, enfartes e alterações atróficas⁵.

Alguns autores advogam que, se existir uma boa resposta clínica, os doentes poderão ser monitorizados com biópsias duodenais aos 6 meses e ao fim de um ano do início da terapia⁷⁹, podendo interromper-se o tratamento se não se identificar material PAS +²⁵. Outros autores, porém, são mais cautelosos, já que afirmam que um terço dos doentes podem ter recidivas se nos basearmos apenas no aspecto histológico⁸⁰ e, além disso, também porque as mudanças histológicas nem sempre acompanham as alterações clínicas e laboratoriais⁸¹; recomendam o uso da PCR, em detrimento da biópsia intestinal, para decidir quando se deve suspender a antibioterapia e para monitorização da evolução da doença durante e após a terapia⁸⁰.

No caso de existirem manifestações do SNC só deve suspender-se a terapia quando a PCR no LCR e no duodeno forem negativas, devendo após a suspensão da medicação efectuar-se exames de PCR do LCR em função da evolução clínica do doente⁵.

Após a terapia, o seguimento clínico destes doentes deve ser efectuado durante um longo período de tempo (no mínimo dez anos), uma vez que existe tendência para a ocorrência de recidivas tardias com atingimento grave do SNC^{14,82}.

Diagnósticos Diferenciais

Com base na clínica e nas características imagiológicas da DW com alterações do SNC, podemos afirmar que os diagnósticos diferenciais desta doença são vastos.

Várias formas de encefalopatia, algumas encefalites, doenças desmielinizantes e a maior parte das vasculites do SNC têm muitas características em comum com a DW. As doenças granulomatosas do SNC (inclusive a sarcoidose), infecções crónicas do SNC (tuberculose, infecções por bactérias atípicas e VIH) podem também ser confundidas com a DW. As fases iniciais da DW mimetizam a doença de Alzheimer e se existirem movimentos associados, a doença de Creutzfeldt-Jakob⁸⁰. Também a citopatia mitocondrial se pode apresentar com oftalmoplegia e mioclonias. Apesar da evolução ser geralmente diferente, as doenças degenerativas hereditárias, e nomeadamente entre nós a doença de Machado-Joseph que cursa com perturbação da motilidade ocular, poderão constituir um diagnóstico diferencial.

Assim, este amplo leque de diagnósticos diferenciais faz com que o rastreio da DW em pacientes com quadros de clínica exclusivamente neurológica, por vezes atípicos ou sem diagnóstico definido, seja impor-

tante, uma vez que se trata de uma doença potencialmente tratável e um atraso no tratamento pode resultar em lesões cerebrais irreversíveis^{34,40}.

CONCLUSÃO

A identificação dos factores de risco da doença, o desenvolvimento de novas técnicas imunohistoquímicas, serológicas e moleculares que permitam um diagnóstico mais rápido e o desenvolvimento de técnicas moleculares para testar a susceptibilidade aos antibióticos vão permitir, no futuro, melhorar as estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento da doença de Whipple.

BIBLIOGRAFIA

1. WHIPPLE GH: A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal mesenteric lymphatic tissues. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1907; 18: 382-391
2. MESSORI A, DI BELLA P, POLONARA G et al; An unusual spinal presentation of Whipple disease; *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1004-1008
3. RELMAN DA, SCHMIDT TM, MACDERMOTT RP, FALKOW S: Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 1992; 327:293-301.
4. FENOLAR F, RAOULT D: Mini Review – Whipple disease; *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*; Jan 2001, p. 1-8
5. ANDERSON M: Neurology of Whipple's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 2-5
6. DURAND DV, LECOMTE C, CATHEDRAS P, ROUSSET H, GODEAU P: Whipple Disease. Clinical Review of 52 cases. The SNFMI Research Group on Whipple Disease. *Societe Nationale Francaise de Medecine Interne.Medicine* 1997; 76(3): 170-84
7. DOBBINS WO: 1987 Whipple's disease. Charles C Thomas, Springfield, III
8. FLEMING JL, WIESNER RH, SHORTER RG: Whipple Disease: Clinical, biochemical and histopatologic features and assessment of treatment in 29 patients. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:539-551
9. DUTLY F, ALTWEGG M: Whipple's Disease and "Tropheryma whippelii" . *Clin Microbiol Rev*: July 2001, p. 561-583
10. FEURLE GE, DÖRKEN B, SCHÖPF E, LENHARD V: HLA-B27 and defects in the T-cell system in Whipple's disease. *Eur J Clin Invest* 1979; 9:385-389
11. OLIVIERI I, BRANDI G, PADULA A et al: Lack of association with spondyloarthritis and HLA-B27 in Italian patients with Whipple's disease. *J Rheumatol* 2001; 28: 1294-97.
12. BAI JC, MOTA AH, MAURINO E et al: Class I and class II HLA antigens in a homogenous Argentinean population with Whipple's disease: lack of association with HLA-B27. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 992-94.
13. CHEARS WCJ, ASWORTH CT: Electron microscopic study of the intestinal mucosa in Whipple's disease: demonstration of encapsulated bacilliform bodies in the lesion. *Gastroenterology* 1961; 41:129-38

14. GROSS JB, WOLLAEGER EE, SAUER WG, HIUZENGA KA, DAHLIN DC, POWER MH: Whipple's disease: report of four cases, including two brothers, with observations on pathologic physiology, diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 1959; 36: 65–93.
15. DYKMANN DD, CUCCHERINI BA, FUSS IJ, BLUM LW, WOODWARD JE, STROBER W: Whipple's disease in a father-daughter pair. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2542–44
16. YARDLEY JH, HENDRIX TR: Combined electron and light microscopy in Whipple's disease: demonstration of "bacillary" bodies in the intestine. *John Hopkins Hospital Bulletin* 1961;109:80-98
17. DOBBINS WO, KAWANISHI H: Bacillary characteristics in Whipple's disease an electron microscopic study. *Gastroenterology* 1981; 80:1468-75
18. LA SCOLA B, FENOLLAR F, FOURNIER PE, ALTWEGGG M, MALLET M, RAUOLT D: Description of *Tropheryma whippelii* gen.nov, sp. nov., the Whipple's disease bacillus. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001;51: 1471-1479
19. WILSON KH, BLITCHINGTON R, FROTHINGAN R, WILSON JAP: Phylogeny of the Whipple's disease-associated bacterium. *Lancet* 1991; 338:474-475
20. RELMAN DA, SCHMIDT TM, MACDERMOTT RP, FALKOW S: Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Eng J Med* 1992; 327:203-301
21. MATWALD M, DITTON HJ, VON HERBAY A, RAINEY FA, STACKEBRANDT E: Reassessment of the phylogenetic position of the bacterium associated with whipple disease and determination of the 16S-23S ribosomal intergenic spacer sequence. *Int J Syst Bacteriol* 1996; 46:1078-1082
22. MAIWALD M, SCHUMACHER F, DITTON HJ et al: Environmental occurrence of Whipple's disease bacterium (*Tropheryma whippelii*). *Appl Environ Microbiol* 1998; 64:760–2.
23. ERHBAR HM, BAUERFEIND P, DUTLY F, et al: PCR-positive tests for *Tropheryma whippelii* in patients without Whipple's disease. *Lancet* 1999; 353:2214.
24. STREET S, DONOGHUE HD, NEILD GH: *Tropheryma whippelii* DNA in saliva of healthy people. *Lancet* 1999; 354:1178-1179
25. MARTH T, RAOULT D: Whipple's disease – Seminar. *Lancet* 2003; 361: 239-246
26. BJERKNES R, ODEGAARD S, BJERKVIG R, BORKJE B, LAERUM OD: Whipple's disease. Demonstration of a persisting monocyte and macrophage dysfunction. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23(5): 611-9
27. DOBBINS WO 3rd: Is there an immune deficit in Whipple's disease? *Dig Dis Sci* 1981; 26(3): 247-52
28. GROLL A, VALBERG LS, SIMON JB, EIDINGER D, WILSON B, FORSDYKE DR: Immunological defect in Whipple's disease. *Gastroenterology* 1972; 63(6): 943-50.
29. MARTH T, ROUX M, VON HERBAY A, MEUER SC, FEURLE GE: Persistent reduction of complement receptor 3 alpha-chain expressing mononuclear blood cells and transient inhibitory serum factors in Whipple's disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1994 ; 72(2): 217-26
30. MARTH T, NEURATH M, CUCCHERINI BA, STROBER W: Defects of monocyte interleukin 12 production and humoral immunity in Whipple's disease. *Gastroenterology*. 1997; 113(2): 442-8
31. RAOULT D, BIRG ML, LA SCOLA B et al: Cultivation of the *Bacillus* of Whipple's disease. *N Engl J Med* 2000; 342:620-625
32. MARTH T, KLEEN N, STALLMACH A, et al: Dysregulated Peripheral and Mucosal Th1/Th2 Response in Whipple's Disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1468-1477
33. DOBBINS WO: Whipple's disease. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:623–624
34. SCHNIDER PJ, REISINGER EC, GERSCHLAGER W, et al: Long-term follow-up in cerebral Whipple's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:899–903
35. VONHERBAY A, DITTON HJ, SCUHMACHER F, et al: Whipple's disease: staging and monitoring by cytology and polymerase chain reaction analysis of cerebrospinal fluid. *Gastroenterology* 1997; 113:434–41.
36. ROMANUL FCA, RADVANY J, ROSALES RK: Whipple's disease confined to the brain: a case studied clinically and pathologically. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:901–909
37. ENZIGER EM, HELWIG EB: Whipple's disease: a review of the literature and report of 15 patients. *Virchows Arch Pathol Anat* 1963; 336:238-269
38. MCALLISTER HA, FENOGLIO JJ: Cardiac involvement in Whipple's disease. *Circulation* 1975; 52:152–6.
39. LOUIS ED, LYNCH T, KAUFMANN P, FAHN S, ODEL J: Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease; *Ann Neurol* 1996; 40(4):561-8
40. SCHNIDER P, TRATTNIG S, KOLLEGER H, AUFF E: MR of cerebral Whipple Disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16:1328-1329
41. SCHWARTZ MA, SELHORST JB, OCHS AL et al: Oculomasticatory myorhythmia: a unique movement disorder occurring in Whipple's disease. *Ann Neurol* 1986; 20:677–83.
42. TISON F, LOUVET-GIENDA J, HENRY P et al: Permanent bruxism as a manifestation of the oculo-facial syndrome related to systemic Whipple's disease. *Mov Disord* 1992; 7:82–5.
43. SIMPSON DA, WISHNOW R, GARGULINSKI RB et al: Oculo-facial myorhythmia in central nervous system Whipple's disease: additional case and review of the literature. *Mov Disord* 1995; 10:195–200.
44. HAUSSER-HAUW C, ROULLET E, ROBERT R, et al: Oculo-facio-skeletal myorhythmia as a cerebral complication of systemic Whipple's disease. *Mov Disord* 1988;3: 179–84.
45. STAMBOULIS E, KARARIZOU E, MANTA P et al: Segmental myoclonus in Whipple's disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1995; 35:113–16.
46. WEEKS RA, SCOTT J, BROOKS RA et al: Cerebral Whipple's disease. *BMJ* 1996; 312:371–3.
47. RAJPUT AH, MCHATTIE JD: Ophthalmoplegia and leg myorhythmia in Whipple's disease: report of a case. *Mov Disord* 1997; 12:111–14.
48. FEURLE GE, VOLK B, WALDHERR R: Cerebral Whipple's disease with negative jejunal histology. *N Engl J Med* 1979;

- 300:907-8.
49. MADOULE P, CIAUDIO-LACROIX C, HALIMI P, et al: Osteoarticular lesions in Whipple's disease. A propos of a destructive form and review of the literature. *J Radiol* 1985; 66:345-50.
 50. AVILA MP, JALKH AE, FELDMAN E, et al: Manifestations of Whipple's disease in the posterior segment of the eye. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:384-90.
 51. SIERAKI JC: Whipple's disease - observation on systemic involvement. I. Cytologic observations. *Arch Pathol* 1958; 66:464-467
 52. STROM RL, GRUNINGER RP: AIDS with Mycobacterium aviumintracellulare lesions resembling those of Whipple's disease. *N Engl J Med* 1983; 309: 1323-24.
 53. WANG HH, TOLLERUD D, DANAR D, HANFF P, GOTTESDIENER K, ROSEN S: Another Whipple-like disease in AIDS? *N Engl J Med* 1986; 314:1577-78.
 54. MISBAH SA, MAPSTONE NP: Whipple's disease revisited. *J Clin Pathol* 2000; 53: 750-55.
 55. MANSBACH CM, SHELBURNE JD, STEVENS RD, DOBBINS WO: Lymph-node bacilliform bodies resembling those of Whipple's disease in a patient without intestinal involvement. *Ann Intern Med* 1978; 89:64-66
 56. GUBLER JG, KUSTER M, DUTLY F et al: Whipple endocarditis without overt gastrointestinal disease: report of four cases. *Ann Intern Med* 1999; 131: 112-116
 57. CAPLES SM, PETROVIC LM, RYU JH: Successful treatment of Whipple disease diagnosed 36 years after symptom onset. *Mayo Clin Proc*, 2001; 76:1063-1066
 58. RAOULT D, LA SCOLA B, LECOCQ P, LEPIDI H, FOURNIER PE: Culture and immunological detection of *Tropheryma whippelii* from the duodenum of a patient with Whipple disease. *JAMA* 2001; 285: 1039-43.
 59. RAOULT D, LEPIDI H, HARLE JR: *Tropheryma whippelii* circulating in blood monocytes. *N Engl J Med* 2001; 345: 548.
 60. FENOLLAR F, FOURNIER PE, GÉROLAMI R, LEPIDI H, POYART C, RAOULT D: Quantitative detection of *Tropheryma whippelii* DNA by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1119-20.
 61. SCHOEDON G, GOLDENBERGER D, FORRER R, et al: Deactivation of macrophages with interleukin-4 is the key to the isolation of *Tropheryma whippelii*. *J Infect Dis* 1997; 176: 672-77.
 62. PRON B, POYART C, ABACHIN E, et al: Diagnosis and follow-up of Whipple's disease by amplification of the 16S rRNA gene of *Tropheryma whippelii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18:62-65
 63. WENDLER D, MENDOZA E, SCHLEIFFER T, et al: *Tropheryma whippelii* endocarditis confirmed by polymerase chain reaction. *Eur Heart J* 1995; 16:424-5
 64. MULLER C, STAIN C, BURGHUBER O: *Tropheryma whippelii* in peripheral blood mononuclear cells and cells of pleural effusion. *Lancet* 1993; 341:701.
 65. RICKMAN LS, FREEMAN WR, GREEN WR, et al: Uveitis caused by *Tropheryma whippelii*. *N Engl J Med* 1995; 332:363-6.
 66. LOWSKY R, ARCHER GL, FYLES G et al: Brief report: diagnosis of Whipple's disease by molecular analysis of peripheral blood. *N Engl J Med* 1994; 331:1343-6.
 67. MULLER C, PETERMANN D, STAIN C, et al: Whipple's disease: comparison of histology with diagnosis based on polymerase chain reaction in four consecutive cases. *Gut* 1997; 40:425-7.
 68. DRANCOURT M, CARLIOZ A, RAOULT D: RpoB sequence analysis of cultured *Tropheryma whippelii*. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2425-30.
 69. WIETHOLTER H, DICHGANS J: Diagnosis of cerebral Whipple's disease by cerebrospinal fluid cytology. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1982; 231:283-7
 70. FINELLI PF, MCENTEE WJ, LESSELL S, et al: Whipple's disease with predominantly neuro-ophthalmic manifestations. *Ann Neurol* 1977; 1:247-52.
 71. KREMER S, BESSON G, BONAZ B, PASQUIER B, LE BAS JF, GRAND S: Diffuse Lesions in the CNS Revealed by MR Imaging in a Case of Whipple Disease. *Am J Neuroradiol* 2001; 22:493-495.
 72. KNOX DL, BAYLESS TM, PITTMAN FE: Neurological disease inpatients with treated Whipple's disease. *Medicine* 1976; 55:467-476
 73. KEINATH RD, MERRELL DE, VLIETSTRA R, DOBBINS WO 3RD: Antibiotic treatment and relapse in Whipple's disease. Long-term follow-up of 88 patients. *Gastroenterology* 1985; 8:1867-1873
 74. COOPER G.S, BLADES E.W, REMLER BF, SALATA RA, BENNERT KW, JACOBS GH: Central nervous system Whipple's disease: Relapse during therapy with trimethoprim-sulfamethoxazol and remission with cefixime. *Gastroenterology* 1994; 106:782-786
 75. FEURLE GE, MARTH T: An evaluation of antimicrobial treatment for Whipple's disease: tetracycline versus trimethoprim-sulfamethoxazol. *Dig Dis Sci* 1994; 39:1642-48
 76. MASSELOT F, BOULOS A, MAURIN M, ROLAIN JM, RAOULT D: Molecular evaluation of antibiotic susceptibility: *Tropheryma whippelii* paradigm. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(5):1658-64
 77. SCHNEIDER T, STALLMACH A, MARTH T, STROBER W, ZEITZ M: Treatment of refractory Whipple's disease with recombinant interferon-gamma. *Ann Intern Med* 1998; 129:875-877
 78. DAVIDS TD JR, MCDEE JW, BORLAND JL JR, KURTZ SM, RUFFIN JM: The effect of antibiotic and steroid therapy in Whipple's disease. *Gastroenterology* 1963; 44:112-116.
 79. MÜLLER N, SCHNEIDER T, ZEITZ M, MARTH T: Whipple's disease: new aspects in pathogenesis and diagnosis. *Acta Endoscopica* 2001, 31:243-53.
 80. RAMZAN NN, LOFTUS E JR, BURGART LJ et al. Diagnosis and monitoring of Whipple disease by polymerase chain reaction. *Ann Intern Med* 1995; 126:520-527
 81. PETRIDES PE, MULLER-HOCKER J, FREDRICKS DN, et al: PCR analysis of *T. whippelii* DNA in a case of Whipple's disease: effects of antibiotics and correlation with histology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1579-82
 82. FLEMMER MC, FLENNER RW: Current Insights in Whipple's Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003; 6(1): 13-16

