

# DOENÇA DE WHIPPLE

## Um Desafio Diagnóstico

ANA C. CARNEIRO, PALMIRA LIMA, ISABEL P. BARBOSA, F. CARNEIRO CHAVES  
Serviços de Medicina A e de Anatomia Patológica, Hospital S. João, Porto.

### RESUMO

A doença de Whipple é uma doença multissistémica rara cujo agente causal é um bacilo gram-positivo, *Tropheryma whippelii*, da família das *Actinobacterias* e grupo *Actinomycetes*. Por ter formas de apresentação variadas e por se tratar de uma doença rara é muitas vezes diagnosticada tardiamente.

Os autores apresentam um caso de um doente de raça caucasiana, de 50 anos, sexo masculino, internado por emagrecimento, dor abdominal, diarreia e ascite. Como antecedentes relevantes de referir artralguas intermitentes com quatro anos de evolução. O diagnóstico foi feito após laparotomia exploradora com exérese de gânglios mesentéricos e biópsia hepática. O exame histológico do parênquima ganglionar e do parênquima hepático, revelou numerosos macrófagos com estruturas baciliformes coradas com o ácido periódico de Schiff (macrófagos PAS-positivos), resistentes à diastase. Posteriormente fez-se identificação do bacilo *T. whippelii* por microscopia electrónica. Foi instituído tratamento com trimetoprim e sulfametoxazol com completa resolução clínica e laboratorial.

Os autores descrevem o caso clínico, discutem os exames complementares, os diagnósticos diferenciais, opções terapêuticas e evolução, fazendo uma revisão sobre os principais aspectos da Doença de Whipple.

Palavras Chave: *Doença de Whipple, Tropheryma whippelii, macrófagos PAS-positivos*

### SUMMARY

#### WHIPPLE'S DISEASE – A challenging Diagnosis

Whipple's Disease is a rare multisystemic disease caused by Gram-positive bacillus, *Tropheryma whippelii*, family of *Actinobacterias* and group of *Actinomycetes*. Because the disease is rare and has different forms of presentation the diagnosis comes frequently late. The authors present the case of a white man, 50 years-old, admitted with a clinical picture characterized by weight loss, abdominal pain, ascites, diarrhea. He suffered of arthralgias for four years. The diagnosis was made by biopsy of mesenteric adenopathies and liver, during the laparotomy. The biopsy specimens showed numerous aggregates of foamy macrophages containing granular periodic acid-schiff (PAS) – positive material, diastase resistant. Afterwards, the bacillus was identified by electronic microscopy.

The patient was treated with trimethoprim- sulfamethoxazole. Symptoms disappeared and biological values returned to normal.

The authors present the case and discuss auxiliary exams, differential diagnosis, follow-up, treatment and review the main characteristics of the disease

Key words: *Whipple's Disease, Tropheryma whippelii, Macrophages PAS positive*

## INTRODUÇÃO

A doença de Whipple é uma doença rara, multisistêmica, com várias manifestações clínicas possíveis, embora as mais frequentes sejam as de uma síndrome de má absorção, com dor abdominal e diarreia, já que o intestino delgado é a região mais frequentemente afectada<sup>1-4</sup>. A etiopatogenia da doença ainda não está completamente esclarecida e a cultura do bacilo *Tropheryma whippelii* só foi possível muito recentemente, ainda não estando disponíveis testes serológicos que possam com segurança afirmar o diagnóstico<sup>5,6</sup>. Este continua a ser baseado em aspectos histológicos, podendo a PCR também ter um papel importante, principalmente se o exame anatomo-patológico não for possível ou se houver dúvidas em relação aos achados histológicos<sup>1-3,7-9</sup>. Antes de 1952 tratava-se de uma doença invariavelmente fatal, até que a evidência de que se tratava de uma doença infecciosa, permitiu o seu tratamento através da antibioterapia. Vários esquemas antibióticos foram experimentados, não havendo ainda certezas em relação ao melhor esquema. No entanto, parece ser consensual que o antibiótico escolhido deverá ser capaz de atravessar a barreira hematoencefálica já que o envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC) pela doença é comum<sup>1-3</sup>. As recidivas são frequentes e podem ocorrer vários anos após o diagnóstico (média -4,2 anos), sendo o SNC um dos locais preferenciais. O seguimento dos doentes deve, por isso, prolongar-se por vários anos<sup>1-3</sup>.

## CASO CLÍNICO

Doente de 50 anos, sexo masculino, raça caucasiana, operário da construção civil, residente em Ermesinde.

Recorreu ao Serviço de Urgência por emagrecimento, dor abdominal, diarreia e ascite. Como antecedentes relevantes de referir artralhas, sem sinais de artrite, nos cotovelos e joelhos, bilaterais e simétricas, que surgiram de forma intermitente, durante os últimos quatro anos.

Seis meses antes do internamento, iniciou astenia, anorexia e dor abdominal difusa, tipo moedeira, contínua, sem factores de alívio ou agravamento, sem sintomas acompanhantes. Três meses depois surgiu diarreia aquosa, quatro dejectões/dia, sem sangue ou muco, côr acastanhada e sem cheiro característico.

Perdeu cerca de 13 Kg no período de seis meses. Negava outros sintomas, como febre, alterações cutâneas, sintomas respiratórios ou sintomas urinários.

Referia um consumo diário de álcool de cerca de 40 g, não era fumador e encontrava-se medicado em ambulatório desde o início da sintomatologia, com ranitidina, cisapride e sucralfato. Uma semana antes do internamento notou aumento do volume abdominal, com agravamento progressivo, pelo que recorreu ao médico assistente que o referenciou

para o Serviço de Urgência do Hospital de S. João.

Ao exame físico apresentava-se consciente e orientado no tempo e no espaço. Pele e mucosas descoradas e desidratadas. Sem icterícia. A auscultação cardíaca e a auscultação pulmonar eram normais. O abdómen, não apresentava circulação colateral, era mole e depressível, doloroso à palpação profunda no hipocôndrio direito e epigastro. O fígado era palpável 4 cm abaixo do rebordo costal direito, na linha médio clavicular, de bordo rombo e superfície lisa. Apresentava sinais de ascite de pequeno volume, com maciszez variável nos flancos. Sem esplenomegalia aparente.

Os membros não apresentavam alterações valorizáveis. Não eram palpáveis adenomegalias. O exame neurológico era normal.

O estudo analítico revelou, anemia normocrômica/normócítica (Hgb 10,9 g/dl), com ferro sérico no limite inferior da normalidade, transferrina diminuída, saturação da transferrina e ferritina normais. Os doseamentos de vit. B12 e ácido fólico eram normais. Havia leucocitose ( $15,3 \times 10^9/l$ ) e aumento do número de neutrófilos ( $13,1 \times 10^9/l$ ). A velocidade de sedimentação e proteína C reactiva estavam aumentadas. Estava presente hipoalbuminemia (2,2 g/dl). As provas de função hepática o estudo da coagulação e a função renal eram normais. A pesquisa de sangue oculto nas fezes, três amostras, foi negativa, bem como o exame bacteriológico e parasitológico. As serologias das hepatites B, C e HIV foram negativas bem como os anticorpos anti nucleares e os anticorpos anti-DNA.

A radiografia pulmonar não mostrou alterações parenquimatosas ou pleurais relevantes e o índice cardíotorácico era normal.

A ecografia abdominal revelou hepatomegalia homogénea e ascite de médio volume. Realizou-se paracentese diagnóstica que revelou um exsudado, com 1500 células, sendo 75% neutrófilos. A citologia do líquido ascítico mostrou células mesoteliais e leucócitos, sendo negativa para células malignas. O exame bacteriológico foi também negativo.

Na endoscopia digestiva alta apresentava, esofagite, gastrite erosiva e duodenite. A colonoscopia foi normal, bem como o trânsito do intestino delgado.

Dado estarmos na presença de uma doença com evolução arrastada, acompanhada de sintomas gerais, sem etiologia esclarecida pela investigação até então realizada, tornou-se fundamental excluir doença linfoproliferativa. Decidiu-se realizar TAC abdominal que revelou adenomegalias retroperitoneais e mesentéricas múltiplas, com diâmetro de 1,5 a 2 cm. O fígado tinha padrão homogéneo e estava aumentado de volume. Assim, dada a ausência de adenomegalias periféricas, optou-se por realizar laparotomia exploradora com biópsia excisional de gânglios da raiz do mesentério, realizan-

do no mesmo tempo biópsia hepática.

O exame histológico do parênquima ganglionar revelou numerosos macrófagos esponjosos contendo grânulos PAS positivos, resistentes à diástase (Figura 1). O parênquima hepático apresentava ligeira hiperplasia das células de Kupfer algumas das quais contendo grânulos PAS positivos. Nesta altura fez-se o diagnóstico de doença de Whipple, confirmado por microscopia eletrônica que permitiu a identificação do bacilo *Tropheryma whippelii* (Figura 2). Conhecido o diagnóstico e dadas as manifestações clínicas do doente sugeriram envolvimento do intestino delgado, realizou-se biópsia duodenal, cujo exame histológico mostrou vilosidades intestinais distorcidas por grande quantidade de células histiocitárias. No citoplasma dos histiócitos e fora desse, era possível observar grande quantidade de material PAS positivo, diástase resistente. (Figura 3)

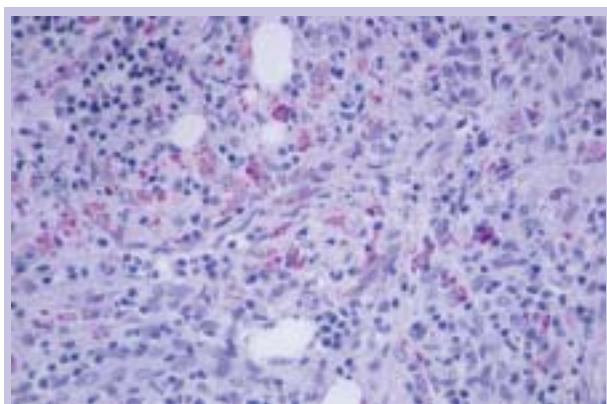


Fig. 1 - Gânglio

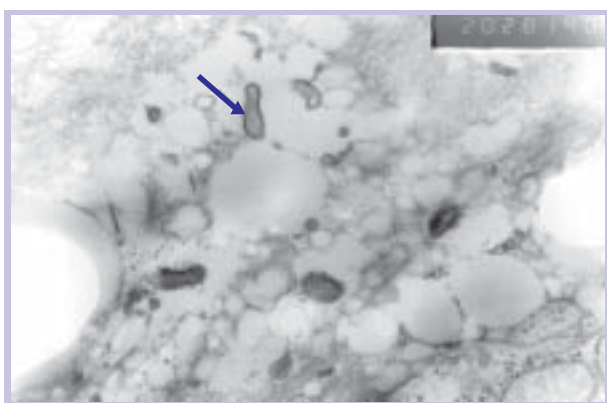


Fig. 2 - *Tropheryma whippelii* (seta)

Iniciou terapêutica com trimetoprim (160 mg) e sulfametoxazol (800 mg) duas vezes por dia. Três meses após o início da terapêutica, verificou-se melhoria acentuada do estado geral, recuperação do peso habitual, desaparecimento da ascite e dor abdominal, normalização do trânsito intestinal. Os exames laboratoriais eram normais aos três meses. Ao

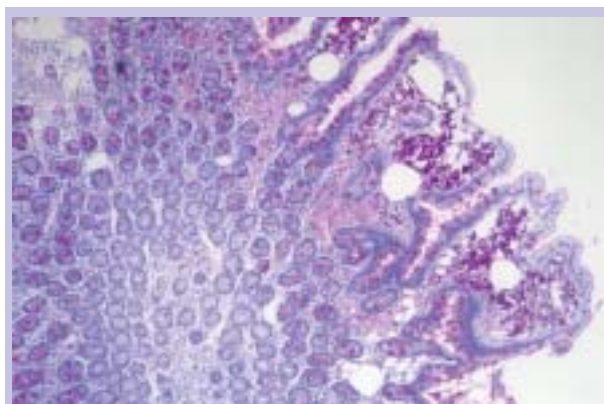


Fig. 3 - Vilosidades intestinais

sétimo mês repetiu TAC abdominal que foi normal. Suspendeu terapêutica ao 12º mês. Dois anos após o diagnóstico apresentava-se assintomático, os exames laboratoriais eram normais e a endoscopia digestiva alta não mostrava alterações. Repetiu biópsia duodenal, tendo o exame histológico demonstrado persistência de macrófagos PAS positivos na lâmina própria. Decidiu-se não reinstaurar terapêutica uma vez que não havia evidência de recidiva clínica ou laboratorial. Actualmente, três anos após o diagnóstico, mantém-se assintomático.

## DISCUSSÃO

O primeiro caso de doença de Whipple foi descrito por George Hoyte Whipple em 1907<sup>1,3</sup>. Whipple descreveu pormenorizadamente os achados patológicos no intestino delgado e gânglios mesentéricos, como a distorsão da arquitetura das vilosidades por infiltrado de grandes células mononucleares e deposição de gordura na lâmina própria e nos nódulos mesentéricos. Inicialmente chamou-lhe lipodistrofia intestinal por suspeitar tratar-se de uma doença do metabolismo lípidico<sup>1,3</sup>. Cerca de 40 anos depois esta hipótese foi afastada, após a descoberta de que os macrófagos continham no seu interior glicoproteínas ou mucopolissacarídeos e não lípidos, dada a sua positividade para o PAS<sup>1-4</sup>. Postulou-se ainda nesta altura a hipótese de uma possível etiologia infecciosa para a doença, que só foi confirmada em 1961 após a identificação por microscopia eletrônica de corpos baciliformes no citoplasma dos macrófagos com características estruturais de bactérias<sup>1-4</sup>.

Em 1992 foi finalmente possível caracterizar o microorganismo através de métodos de genética molecular, utilizando a PCR para amplificação do gene 16S-rRNA da bactéria designada por *Tropheryma whippelii* classificando-a no grupo dos *Actinomycetes*<sup>3,5,10,11</sup>.

Embora nos últimos anos se tenham verificado grandes avanços no conhecimento da doença, há muito a esclarecer

em relação à sua epidemiologia e patogênes<sup>1-3</sup>.

O habitat natural do microorganismo é desconhecido embora várias hipóteses tenham sido levantadas, particularmente após a identificação do bacilo por PCR em águas estagnadas e em fezes humanas<sup>2,3</sup>.

Por outro lado há evidência que este microorganismo possa ser ubiqüitário no ser humano, já que há estudos utilizando PCR, que permitiram amplificar o *T. whippelii* de amostras de saliva, suco gástrico e biópsias duodenais em indivíduos sem doença de Whipple<sup>2,10,11</sup>.

Alterações da resposta imunitária têm sido associadas à doença de Whipple. No entanto estas parecem ser subtis e específicas para o *T. whippelii*, já que os doentes não têm predisposição aumentada para infecção por outros organismos<sup>2-4,12,13</sup>. Esta alteração pode justificar a persistência da bactéria e cronicidade da infecção. Uma susceptibilidade genética também tem sido sugerida por associação da doença ao antígeno de histocompatibilidade da classe I HLA-B-27 que aparece em uma frequência cerca de três vezes superior ao esperado, nos indivíduos com doença de Whipple<sup>1,2</sup>. No entanto esta característica não é encontrada em todas as populações, sendo necessários mais estudos para confirmar a importância desta associação<sup>1-3,14</sup>. A doença afecta predominantemente indivíduos de raça branca, do sexo masculino (relação de 8:1), sendo a idade média na altura do diagnóstico de cerca de 50 anos<sup>1-4</sup>. Estão descritos casos de associação familiar embora na maior parte dos estudos não haja evidência para se poder afirmar esta hipótese<sup>1,2</sup>. A doença é rara tendo sido descritos menos de 1000 casos nos últimos 90 anos, no entanto ainda não há dados fiáveis em relação à sua real incidência<sup>1-3</sup>.

As manifestações clínicas são variadas. Na maior parte das vezes há atingimento do intestino delgado, sendo a forma mais comum de apresentação, uma síndrome de má absorção com perda de peso e diarreia. Manifestações clínicas frequentes são a dor abdominal, febre e linfadenopatias. Artralgias e artrite, são muito frequentes atingindo uma percentagem de 90% em alguns estudos. Podem preceder o diagnóstico em cerca de dez anos, sendo normalmente simétricas, migratórias e de curta duração<sup>1-4,9,10</sup>. O atingimento cardíaco e do sistema nervoso central (SNC) é também comum<sup>15-17</sup>.

O doente internado no nosso hospital apresentava sintomas gerais com seis meses de evolução e sintomas gastrointestinais que poderiam ser compatíveis com este diagnóstico. Por outro lado, o doente nunca tinha valorizado as artralgias recorrentes que tinham surgido há quatro anos, pelo que este facto só foi conhecido após cuidadosa anamnese. Por sua vez o exame físico revelou alterações, como ascite e hepatomegalia, que embora possam aparecer

no desenvolvimento da doença, são manifestações raras descritas em apenas 10% dos doentes<sup>2</sup>. O estudo analítico efectuado revelou apenas alterações inespecíficas, como sejam leucocitose, anemia normocrômica/normocítica, hipalbuminemia e aumento das proteínas de fase aguda<sup>1-4</sup>. Outras alterações analíticas frequentes, que no entanto não estavam presentes no nosso doente, são achados compatíveis com síndrome de má absorção como deficiências vitamínicas e baixas concentrações de<sup>2</sup> carotenos e colesterol. Esteatorreia e alteração dos testes de absorção da D-xilose encontram-se alterados em grande percentagem dos casos, o que também não se verificou em relação ao nosso doente<sup>1-4</sup>. Por sua vez a paracentese não esclareceu o diagnóstico.

Para além da suspeita clínica e das alterações laboratoriais, existem também alterações radiológicas e endoscópicas que podem sugerir este diagnóstico<sup>1-4,18</sup>.

Os exames de imagem realizados na tentativa de esclarecer o quadro gastrointestinal, nomeadamente o trânsito baritado do intestino delgado que é muitas vezes anormal, sendo a alteração mais característica o espessamento das pregas da mucosa, era normal<sup>1-4</sup>. Por sua vez a endoscopia digestiva alta embora mostrasse alterações, como esofagite, gastrite erosiva e duodenite, não revelava as lesões mais características da doença que surgem habitualmente na região pós-bulbar do duodeno com extensão para outros segmentos do intestino delgado como tem sido descrito quando a observação é efectuada através de cápsula endoscópica<sup>19</sup>. Por outro lado achados muito frequentes como espessamento das pregas da mucosa e exsudados esbranquiçados confluentes a alternar com erosões e regiões de friabilidade da mucosa, encontravam-se ausentes<sup>3,18</sup>. Deste modo várias hipóteses de diagnóstico eram possíveis nomeadamente, doença infiltrativa do delgado como linfoma, vasculite, doença inflamatória intestinal, infecções víricas nomeadamente hepatite B e C ou HIV. A serologia para as hepatites B, C e para o HIV excluíram estas hipóteses de diagnóstico. A hipótese de vasculite também se tornou mais remota, após a negatividade dos anticorpos anti-nucleares e dos anticorpos anti-DNA. Sendo assim tínhamos como hipótese mais provável o linfoma, tornando-se urgente a necessidade de esclarecer o diagnóstico. Decidiu-se realizar TAC abdominal, que revelou fígado ligeiramente aumentado com padrão homogéneo e adenomegalias retroperitoneais e mesentéricas, estas últimas constituindo achados frequentes na doença de Whipple. Pelo contrário adenomegalias retroperitoneais, mediastínicas ou hilares são raras (10%)<sup>2</sup>.

Embora as manifestações clínicas, os exames laboratoriais e os exames de imagem descritos possam sugerir o diagnóstico de doença de Whipple, este só pode ser afirmado após confirmação histológica ou através de métodos de bio-



logia molecular como a PCR<sup>1-3</sup>. Tendo em conta que o nosso doente não apresentava adenomegalias periféricas palpáveis decidiu-se realizar laparotomia exploradora com biópsia excisional de gânglio da raiz do mesentério, aproveitando o procedimento para realizar também biópsia hepática. O exame histológico esclareceu finalmente o diagnóstico com a presença de macrófagos PAS positivos no parênquima ganglionar resistentes à diástase e permitiu esclarecer a hepatomegalia presente, ao revelar também no parênquima hepático macrófagos PAS positivos, resistentes à diástase, o que atesta o carácter sistémico da doença. A identificação do bacilo fez-se também por microscopia electrónica já que a biópsia efectuada não tinha sido do intestino delgado, impossibilitando evidenciar outras características da doença, como sejam a distorsão das vilosidades e dilatação linfática<sup>1-3</sup>. Mais frequentemente o diagnóstico é efectuado após biópsia do intestino delgado ou do jejuno proximal já que estas regiões estão normalmente afectadas nos doentes sintomáticos mesmo em fase precoce da doença<sup>1,2</sup>. A infiltração da lâmina própria do intestino delgado por macrófagos contendo no seu interior estruturas baciliformes, PAS positivas e resistentes à diástase, acompanhada por dilatação linfática, são aspectos específicos e diagnósticos de doença de Whipple. No entanto achados semelhantes na mucosa rectal ou macrófagos PAS positivos sem evidência de bacilos na mucosa do cólon não são diagnósticos da doença<sup>1-3</sup>. Por outro lado a microscopia electrónica permite excluir outras patologias em que os achados histológicos são semelhantes aos da Doença de Whipple. As infecções por *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Rhodococcus equi*, *Bacillus cereus* cursam também com macrófagos PAS positivos, não sendo por si só este aspecto específico de doença de Whipple. Outros diagnósticos diferenciais possíveis são a histoplasmose disseminada e a macroglobulinemia. A distinção entre as diversas situações, para além das características morfológicas dos microorganismos, faz-se recorrendo a métodos de cultura, imunocitoquímica ou PCR<sup>1-3</sup>. Quando as biópsias efectuadas são de outros órgãos, que não do intestino, a microscopia electrónica tem um papel fundamental no diagnóstico como aliás aconteceu no caso descrito.

Conhecido o diagnóstico e cientes de que o intestino delgado é a região mais frequentemente atingida, associado ao facto do nosso doente ter sintomas gastrointestinais proeminentes, decidiu-se realizar biópsia duodenal, com intuito de caracterizar melhor a extensão da doença e posterior monitorização da resposta à terapêutica.

Em relação ao tratamento, dado o frequente envolvimento do SNC pela doença, cerca de 15% dos doentes, e pelo facto deste ser o local mais frequente de recidiva, opta-se actualmente por um antibiótico com capacidade para atra-

vessar a barreira hemato-encefálica<sup>1-3</sup>. Assim a escolha antibiótica baseou-se no facto do trimetoprim/sulfametoxazol ser um antibiótico que atravessa a barreira hemato-encefálica, podendo ser eficaz no atingimento do SNC pela doença. Apesar do nosso doente não apresentar manifestações clínicas que sugerissem esse envolvimento, a escolha justificou-se porque este antibiótico está também associado a menor taxa de recidivas<sup>1-3</sup>.

Vários esquemas antibióticos têm sido experimentados, desde o cloranfenicol (1952), até às tetraciclina, penicilina isoladamente, penicilina e estreptomicina, ampicilina, eritromicina, cefalosporinas de terceira geração<sup>1-3</sup>. Existem estudos que sugerem tratamento inicial com penicilina e estreptomicina endovenosa, durante duas semanas. Outro esquema possível é o ceftriaxone (2g ev./dia) nas primeiras duas semanas seguido da administração oral de trimetoprim/sulfametoxazol durante um ano. Normalmente este último esquema terapêutico está reservado para doentes mais graves<sup>1-3</sup>. De realçar ainda a possibilidade de utilizar o interferon<sup>3</sup> como terapêutica adjuvante na doença refratária à antibioterapia convencional<sup>1,20</sup>.

Como era de esperar o nosso doente teve melhoria clínica e analítica nas primeiras semanas após início da terapêutica, como é característico da doença. Embora a duração do tratamento habitualmente proposta seja superior a um ano, não há consenso na literatura em relação ao tempo total de tratamento<sup>1-3</sup>. No caso do nosso doente, optamos por manter terapêutica durante um ano<sup>1-3</sup>. A decisão de suspender a terapêutica parece depender nos diferentes estudos, da remissão clínica e laboratorial, bem como da diminuição da quantidade de macrófagos PAS positivos e desaparecimento de bacilos livres nas biópsias de controlo após aparente remissão clínica<sup>1-4</sup>. Também em relação a este facto existem dúvidas relacionadas com o número de biópsias necessário para um apertado seguimento do doente bem como em relação ao intervalo entre cada um dos procedimentos<sup>1-3</sup>. Normalmente se houver boa resposta clínica, pode repetir-se a biópsia aos seis e doze meses após o diagnóstico, no entanto há estudos que sugerem intervalos mais alargados<sup>2,3,9</sup>.

Dois anos após o diagnóstico a biópsia duodenal mostrava ainda macrófagos PAS positivos na lâmina própria, embora o doente permanecesse assintomático e sem evidência analítica de recidiva da doença. Interpretamos este achado como correspondente a material bacteriano degradado, uma vez que não foram observados bacilos livres na microscopia electrónica, como aliás está descrito em relação à evolução histológica da doença após tratamento eficaz<sup>3,8,9</sup>. No entanto, como outros autores também nós tivemos dúvidas em relação ao significado da presença de macrófagos PAS positivos na mucosa intestinal. Poderá este achado cor-

responder a infecção persistente? A resposta poderá estar na PCR. Várias posições têm sido tomadas em relação à utilidade deste método. Por um lado o facto de haver estudos em que a PCR foi positiva em amostras de saliva, suco gástrico e biópsias duodenais de indivíduos sem evidência clínica ou histológica de doença, põe em causa a utilidade do exame, isoladamente, para o diagnóstico<sup>2,6,8,9</sup>. Por outro lado a evidência de que os macrófagos PAS positivos podem permanecer na lâmina própria durante vários anos após a remissão clínica, o que corresponde a material bacteriano degradado, faz com que a positividade deste teste após terapêutica possa corresponder a um falso positivo e não a uma recidiva<sup>9,10</sup>. Sendo assim o seu valor na monitorização da doença é controverso. No entanto o seu valor preditivo negativo é de 100%, o que significa que a maior utilidade da PCR parece ser a de confirmar o diagnóstico após a histologia e excluir a recorrência da doença após terapêutica aparentemente efectiva apesar de permanecerem alterações histológicas<sup>2,9,10</sup>. Assim uma PCR negativa poderá excluir recidiva da doença (valor preditivo negativo de 100%), enquanto que a visualização de bacilos intactos por microscopia eletrónica, poderá significar doença activa<sup>8,9</sup>.

Recentemente, Raoul et al., conseguiram cultivar a bactéria utilizando uma linhagem celular de fibroblastos humanos (HEL cells)<sup>5,6</sup>. Este procedimento permitiu criar um teste serológico para a doença de Whipple, o que facilita o diagnóstico, já que este poderá ser efectuado através de uma simples colheita de sangue. A presença de anticorpos Ig M num título de pelo menos 1:50 estará significativamente associada à doença de Whipple. Os anticorpos IgG embora sejam detectados mais frequentemente em doentes com doença de Whipple, também estão presentes em títulos superiores a 1:100 em indivíduos sem a doença. Entretanto, várias reacções cruzadas com outras bactérias foram observadas por Raoul et al., pelo que outros estudos terão que ser realizados até que este método possa ser utilizado para o diagnóstico indiscutível da doença<sup>5,6</sup>. Muito há a conhecer ainda em relação à infecção pelo *Tropheryma whippelii* o que poderá ser facilitado pelo conhecimento do genoma da bactéria recentemente descrito<sup>21</sup>. Apesar destes progressos, da variabilidade das manifestações clínicas da doença continuará a resultar na prática clínica um desafio diagnóstico como o presente caso ilustra.

## BIBLIOGRAFIA

- JERRY S. TRIER: Whipple's Disease. In SLEISENGER & FORDTRANS GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASE Edit. Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. WB Saunders Company, 6ª ed. 1998:1585-1593
- THOMAS M, DIDIER R: Whipple's disease seminar on. Lancet 2003; 361: 239-46
- FLEMMER M, FLENNER R: Toward a New Understanding of Whipple's Disease Current. Gastroenterology Reports 2000; 2: 299-304
- COMER G, BRANDT L, F.A.C.G., ABISSI C: Whipple's Disease: A Review Am J Gastroenterol 1983; 78 (2): 107-114
- DIDIER R, BIRG M, LA SCOLA B, FOURNIER P, ENEA M, LEPIDI H. et al: Cultivation of the Bacillus of Whipple's Disease N Engl J Med 2000; 342(9): 620-625
- SCHAFFNER A, SCHNEEMANN M: Whipple's disease - from enigma to genomics (Commentary). Lancet 2003; 361: 632
- WLLIAM O. DOBBINS: The Diagnosis of whipple's disease N Engl J Med 1995; 332 (6): 390-92
- RAMZAN N, LOFTUS E, BURGART L, ROONEY M, BATTS K, WIESNER R et al: Diagnosis and monitoring of Whipple disease by polymerase chain reaction Ann Intern Med 1997; 126 (7): 520-527
- PETRIDES P, MÜLLER-HÖCKER J, FREDRICKS D, RELMAN D: PCR Analysis of T. Whippelii DNA in a case of Whipple's Disease. Am J Gastroenterol 1998; 93 (9): 1579-82
- MAIWALD M, HERBAY A, PERSING D, MITCHELL P, ABDELMALEK M, THORVILSON J. et al: Tropheryma whippelii DNA is rare in the intestinal mucosa of patients without other evidence of Whipple disease. Ann of Inter Med 2001; 134 (2):115-19
- EHRBAR H, BAUERFEIND P, DUTLY F, KOELZ H, ALTWEGG M: PCR-positive tests for *Tropheryma whippelii* in patients without Whipple's disease. Lancet 1999; 553: 2214
- MARTH T, NEURATH M, CUCCHERINI B, STROBER W: Defects of monocyte interleukin 12 production and humoral immunity in Whipple's disease. Gastroenterol 1997; 113: 442-448
- MARTH T, KLEEN N, STALMACH A, RING S, AZIZ S, SCHMIDT C et al: Dysregulated peripheral and mucosal Th1/Th2 response in Whipple's disease. Gastroenterol 2002; 123: 1468-1477
- BAI J, MOTA A, MAURIÑO E, NIVELONI S, GROSSMAN F, BOERR L et al: Class I and Class II antigens in homogeneous argentiniana population with Whipple's disease: Lack of association with HLA-B 27. Am J Gastroenterol 1991; 86(8): 992-994
- SILVESTRY F, KIM B, POLLACK B, HAIMOWITZ J, MURRAY R, FURTH E et al: Cardiac Whipple disease: Identification of whipple bacillus by electron microscopy in myocardium of patient before death. Ann Inter Med 1997; 126(3): 214-16
- COOPER G, BLADES E, REMLER B, SALATA R, BENNETT K, JACOBS G: Central Nervous System Whipple's disease: Relapse during therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole and remission with cefixime. Gastroenterol 1994; 106: 782-786
- VON HERBAY A, JÜRGEN DITTON, SCHUMACHER F, MAIWALD M: Whipple's Disease: Staging and Monitoring by Cytology and Polymerase Chain Reaction Analysis of Cerebrospinal Fluid. Gastroenterol 1997; 113: 434-441
- GEBOES K, ECTORS N, HEIDBUCHEL H, RUTGEERTS P, DESMET V, VANTRAPPEN G: Whipple's disease: endoscopic aspects before and after therapy. Gastrointestinal Endoscopy 1990; 36(3): 247-252
- HALTERN H, JACOB H, (Editors): Atlas of capsule endoscopy. 1ª ed, Given Imaging Inc. Norcross. USA.2002
- SCHNEIDER T, STALMACH A, HERBAY A, MARTH T, STROBER W, ZEITZ M: Treatment of Refractory Whipple Disease with Interferon- $\alpha$ . Ann Intern Med 1998; 129(11): 875-877
- BENTLEY S, MAIWALD M, MURPHY L et al: Sequencing and analysis of the genome of the Whipple's disease bacterium *Tropheryma whippelii*. Lancet 2003; 361: 637-44