

DOENÇA DE WHIPPLE

RUI CONDUTO, J. NAMORA DOS SANTOS, DULCE BRITO, HUGO MADEIRA

Serviço de Medicina IV. Hospital de Santa Maria/Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa

RESUMO

Os autores apresentam um caso de doença de Whipple que se manifestou por artralguas, diarreia crónica e emagrecimento. Durante o internamento hospitalar foi comprovada síndrome de má-absorção com repercussões clínicas, laboratoriais e radiológicas. O diagnóstico foi estabelecido por critérios anatómo-patológicos após biópsia duodenal. A evolução clínica foi rapidamente favorável com medicação antimicrobiana.

SUMMARY

Whipple's Disease

The authors describe a case of Whipple's disease, characterized by arthralgias, chronic diarrhea and weight loss. The diagnosis was established on clinical, laboratorial and radiological grounds and confirmed histologically, through a duodenal biopsy. Rapid improvement occurred, soon after the beginning of antibiotic therapy.

INTRODUÇÃO

A doença de Whipple, inicialmente considerada mortal, é actualmente curável com a antibioterapia, achado este pela primeira vez constatado em 1952 e internacionalmente aceite cerca de dez anos mais tarde¹⁻⁴.

A identificação do micro-organismo responsável pela doença parece ser, actualmente, uma realidade possível⁵, persistindo, contudo, ainda outras questões em aberto: porquê a maior prevalência da doença em certas zonas geográficas? porquê o atingimento preferencial da raça caucasiana e do sexo masculino? quais os factores que, num determinado indivíduo, o tornam mais susceptível à infecção? e quais os mecanismos imunológicos etiopatogénicos?

Finalmente, embora a terapêutica seja eficaz, o regime de seguimento destes doentes, nomeadamente para estabelecer a melhoria e a cura clínicas, é também, ainda controverso.

Descreve-se em seguida um caso de doença de Whipple internado num Serviço de Medicina Interna, em que o diagnóstico foi logo suscitado pelas manifestações clínicas – apesar da raridade da doença – e cuja evolução foi muito favorável com a terapêutica instituída.

CASO CLÍNICO

J.M., sexo masculino, 70 anos de idade, natural de Castro Verde, residente em Lisboa. Reformado. Foi internado por quadro de diarreia, emagrecimento e edemas.

Cerca de 10 meses antes tinha ocorrido episódio de artralguas, limitado às articulações tibiotársicas, com sinais inflamatórios e que cedeu espontaneamente em duas semanas.

Seis meses antes do internamento iniciou diarreia crónica (6 a 7 dejectões pastosas por dia com posterior agravamento para 8 a 10 dejectões líquidas diárias), emagrecimento de 14 Kg em 4 meses e ainda astenia, anorexia e adinamia progressivas, alteração do paladar e aparecimento de edemas dos membros inferiores.

As fezes, aparentemente tinham características normais. Não havia febres, dores abdominais, queixas dispépticas, icterícia, hematemese ou outra evidência de perdas hemáticas pelo tubo digestivo.

Havia hábitos tabágicos de 20 cigarros por dia (dos 15 aos 35 anos) e hábitos etílicos de 30 a 40 gramas por dia, actuais e iniciados na juventude.

Referia também episódio de diarreia prolongada seis anos antes, que passara espontaneamente. Não havia nos seus antecede-

ntes pessoais ou familiares quaisquer outros factores relevantes.

Como a situação se agravasse (aumento do número de dejectões e emagrecimento) recorreu à Consulta Externa de Medicina do Hospital de Santa Maria.

À observação inicial o doente não apresentava alterações da consciência, estava emagrecido (altura 165 cm; peso 48 Kg), com pele e mucosas descoradas, hidratado e anictérico; a pressão arterial era de 110/60 mmHg, o pulso de 60 por minuto, rítmico, e a temperatura axilar de 36,7°C. Foram detectadas microadenomegalias generalizadas. A observação cardiopulmonar não revelava alterações significativas e a observação abdominal identificou hepatomegalia homogénea, até 3 cm abaixo do rebordo costal, indolor, não havendo baço ou outras massas palpáveis. Constatou-se ainda a presença de áreas de hiperpigmentação na face dorsal das mãos e nos antebraços. Havia edemas dos membros inferiores (maleolares e pré-tibiais). O toque rectal e o exame neurológico eram normais.

Laboratorialmente, havia anemia normocítica (hemoglobina: 9 gr/dl, com volume globular médio de 86,3 μm^3 e hematócrito de 27%), ferropénia (siderémia de 29 $\mu\text{g/dl}$), leucopénia (3,200 $\times 10^3/\mu\text{l}$), hipoproteinémia com hipoalbuminémia (4,7 gr/dl e 2,5 gr/dl, respectivamente), hipouricémia (2,1 mg/dl), hipocalcémia (7,1 mg/dl), hipofosfatémia (1,9 mg/dl) e hipocaliémia (3mEq/L).

O acentuado agravamento da diarreia e quebra do estado geral, determinou o internamento hospitalar. Durante o mesmo, o doente, para além da diarreia e das queixas referidas, não teve qualquer outro sintoma, mantendo-se também sempre apirético e sendo os dados da observação sobreponíveis aos anteriores. Verificou-se no entanto um agravamento de algumas das alterações laboratoriais já identificadas (QUADRO 1). As coproculturas, a pesquisa de ovos, quistos e parasitas nas fezes e as reacções de Widal e Huddleson, foram negativas. Por outro lado, de entre os vários exames complementares realizados para esclarecimento da situação, o clister opaco e a ecografia abdominal foram normais, tal como o doseamento de antigénio carcinoembrionário, alfa fetoproteína, CA 19,9 e beta 2-microglobulina.

O grau de digestão das fezes revelou digestão incompleta das fibras musculares, mas o doseamento das gorduras fecais foi normal. A prova da D-xilose detectou padrão de má-absorção no intestino delgado proximal – após 1 hora de ingestão de D-xilose a concentração sérica era de 8,6 mg/100 ml e 2 horas após de 9 mg/100 ml, (para um valor normal superior a 20 mg/100 ml). O teste de Schilling da vitamina B 12 revelou má absorção desta vi-

tamina, não corrigida pela adição de Factor Intrínseco. Os doseamentos séricos, por radioimunoensaio, mostraram ácido fólico diminuído (2,6 ng/ml, para valores normais de 3,6 ng/ml) e valores normais de vitamina B 12. O clister do intestino delgado evidenciou padrão típico de má-absorção – flocculação e segmentação do bário e acentuação das criptas com atrofia acentuada das vilosidades (Fig. 1).

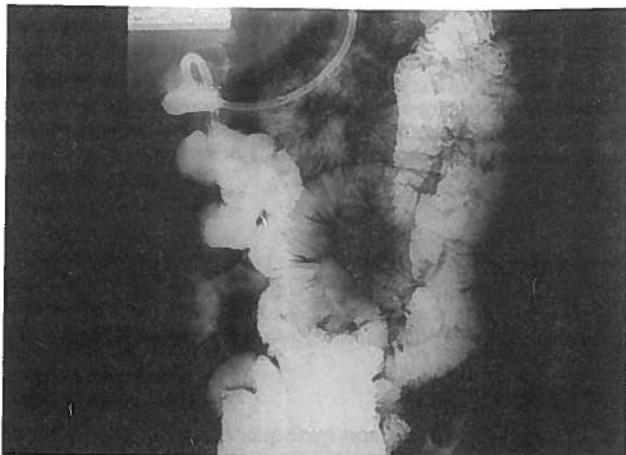


Fig. 1 – Estudo baritado do intestino delgado, evidenciando flocculação e segmentação do bário e acentuação das criptas, com atrofia marcada das vilosidades.

Realizou-se endoscopia duodenal para biopsia. Macroscopicamente havia hiperemia difusa da mucosa e, no exame histológico, detectou-se a presença de macrófagos com grânulos P.A.S. positivos, infiltrando a lâmina própria, achado que levou ao diagnóstico de doença de Whipple (Fig. 2).



Fig. 2 – Aspecto histológico da biopsia duodenal demonstrando a presença de macrófagos com grânulos PAS positivos, infiltrando a lâmina própria.

Foi também efectuada tomografia axial computadorizada abdominal que mostrou volumosas adenomegalias na região retroperitoneal com características tomodensitométricas de estruturas lipídicas, (Fig. 3).

Foi pedida serologia para HIV1 e HIV2, revelando-se negativa em ambos os casos.

O doente foi medicado desde o início do internamento com dieta hiperproteica, soros com cloreto de potássio, bem como carbonato de cálcio, sulfato ferroso, ácido fólico e cloridrato de loperamida, por via oral. Apesar da instituição desta terapêutica não houve melhoria da diarreia, surgindo ainda episódio de de

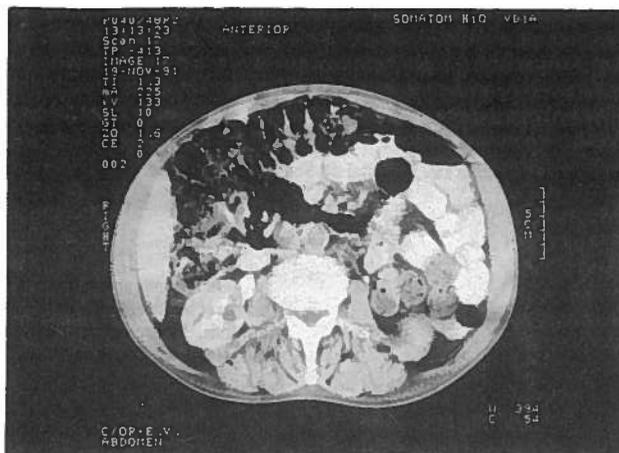


Fig. 3 – Tomografia axial computadorizada abdominal, revelando volumosas adenomegalias intra-abdominais e retro-peritoneais.

torcalegia esquerda, correspondendo a pequeno derrame pleural (clínico e radiológico).

A partir do momento do diagnóstico foi administrado trimetoprim-sulfametoxazol na dose de 160/800 mg duas vezes ao dia, per os. Assistiu-se então ao desaparecimento da diarreia (ao 3º dia), aumento progressivo de peso (11 Kg em 2 meses), gradual normalização dos valores laboratoriais inicialmente alterados (QUADRO 1) e regressão do derrame pleural. O doente permaneceu um total de 20 dias em regime de internamento, passando posteriormente a ser seguido em consulta externa.

DISCUSSÃO

A doença de Whipple é uma doença crônica multisistêmica identificada há mais de oitenta anos, caracterizada fundamentalmente por diarreia, dor abdominal, febre e artralgias. A etiologia é seguramente infecciosa e, embora não tenha sido possível, até ao presente, cultivar o micro-organismo responsável, a sua identificação parece ser já uma realidade⁵, tomando possível um diagnóstico mais sensível e, porventura, num futuro próximo, talvez específico.

Verifica-se uma maior incidência desta entidade clínica na América do Norte e Europa Ocidental, no sexo masculino (relação de 8:1 com o sexo feminino) e na raça caucasiana.

A clínica é arrastada, surgindo, em regra, poliartalgias migratórias ou artrite não deformante, precedendo os restantes sintomas por vezes entre 5 a 10 anos, e atingindo em ordem decrescente de incidência as articulações tibiotársicas, joelhos, ombros e punhos. Posteriormente surgem febre (pouco elevada), tosse (com alguma frequência acompanhada de dor pleurítica), dores abdominais e diarreia crônica com má-absorção, esteatorreia e desnutrição progressivas, bem como astenia e anorexia crescentes. São frequentes as alterações do comportamento como a perda de memória, apatia e confusão, traduzindo lesões do sistema nervoso central, podendo existir múltiplas estruturas afectadas condicionando vários sintomas e sinais neurológicos⁴.

Podem existir linfadenopatias generalizadas (55%), em regra indolores e móveis, hiperpigmentação cutânea (40-55%) e mesmo nódulos sub-cutâneos e eritema nodoso⁶, dores abdominais (50%), massa abdominal palpável (20%), ascite (10%), edemas periféricos, sopros (a doença cursa por vezes com endocardite) e esplenomegália.

O doente por nós estudado, referia um episódio de artrite das articulações tibio-társicas cerca de 10 meses antes das outras queixas, tendo posteriormente surgido quadro de diarreia crônica e síndrome de má absorção, pelo que considerámos a hipótese de doença de Whipple logo desde o início do estudo. Apresentava, marcado emagrecimento, microadenopatias, hepatomegália, hiper-

QUADRO 1 – Valores laboratoriais no sangue, durante o internamento, antes (a) e 3 semanas após (b) terapêutica anti-microbiana.

	Htc %	Hb gr/dl	Leuc. X 10 ³ /µl	P.T gr/dl	Alb. gr/dl	A.U. mg/dl	CT mg/dl	Na+ mEq/L	K+ mEq/L	Ca++ mg/dl	Ph— mg/dl	Mg++ mEq/l
a)	26,2	8,6	3,100	4,5	2,3	1,9	78	129	2,4	7	1,9	1,1
b)	30,2	10,2	7,700	6,7	3,6	4,2	167	135,8	5	9,2	3,2	1,8

Htc = hematocrito; Hb = hemoglobina; Leuc = leucócitos; P.T = proteínas totais; Alb = albumina; A.U. = ácido úrico; CT = colesterol; Na+ = sódio; K+ = potássio, Ca++ = cálcio; Ph = fósforo; Mg++ = magnésio.

pigmentação das mãos e antebraços e edemas dos membros inferiores e a tomografia axial computadorizada revelou volumosas adenopatias mesentéricas com aspectos tomodensitométricos característicos de estruturas lipídicas (aspecto este muito frequente nesta doença)⁷.

Manifestações neurológicas possíveis na doença de Whipple⁴ – tais como perda de memória, apatia, confusão, alterações oftalmológicas, evidência de envolvimento hipotalâmico, ataxia, etc. – não eram evidentes no nosso doente. Todavia, o electro-miograma mostrou a presença de polineuropatia periférica sensitiva dos membros inferiores.

Os aspectos patológicos da doença caracterizam-se pela presença de macrófagos com grânulos P.A.S. positivos na lâmina própria do intestino delgado, aspecto este que confirmou o diagnóstico no doente apresentado. Em microscopia electrónica ou em microscopia óptica de alta resolução (não efectuados no nosso doente), podem ser detectados micro-organismos em bastonete (extra e intra-celulares), presentes nos referidos grânulos P.A.S. positivos e que podem eventualmente ser encontrados em todos os tecidos do organismo. A sua identificação, quando possível, é importante, dado que o seu posterior desaparecimento em exames de controlo, sugerirá melhoria efectiva ou mesmo cura.

Têm vindo a ser referenciadas⁸, na infecção por *Mycobacterium avium intracelulare* (nomeadamente em doentes com síndrome de imunodeficiência adquirida, cursando em regra com diarreia crónica e quebra do estado geral), a existência de macrófagos com grânulos P.A.S. positivos na lâmina própria intestinal – embora em menor número que na doença de Whipple – bem como a presença daquela *Mycobactéria*, que se distingue dos micro-organismos da doença de Whipple pela sua localização preferencialmente intra-celular e pela sua ácido-álcool resistência⁹. No nosso doente, os estudos serológicos para HIV1 e HIV2 revelaram-se ambos negativos.

Outras manifestações da doença – como a inflamação das serosas e o envolvimento endo-miocárdico^{10,11} – manifestaram-se no doente em causa apenas sob a forma de dor pleurítica e pequeno derrame pleural esquerdo (que desapareceu após o início da antibioterapia), tendo sido a auscultação cardíaca e o ecocardiograma, normais.

Do ponto de vista laboratorial verifica-se, frequentemente, anemia, em regra de origem multifactorial, embora sejam relativamente frequentes as perdas hemáticas pelo tubo digestivo¹². No caso que apresentamos detectou-se anemia ferropénica com positividade na pesquisa de sangue oculto nas fezes, o que, pensamos, já que o estudo do tubo digestivo alto e baixo não mostrou alterações, enquadrar-se neste contexto. Para a anemia, podem ainda contribuir uma acentuada diminuição de folatos séricos, bem como, em casos graves com atingimento do ileon distal, da vitamina B 12 sérica.

A velocidade de sedimentação está frequentemente elevada, existindo também leucopénia (presente no nosso doente), sobretudo à custa da diminuição dos linfócitos T. Têm sido encontradas várias alterações da imunidade imediata (diminuição da resposta das células mononucleares á fitohemaglutinina e conca-valina) ou retardada (com formação de granulomas), disfunção

persistente¹³ dos monocitos e macrófagos, bem como a leucopenia já referida. O papel etiopatogénico destas alterações imunológicas na doença de Whipple, embora seguramente importante, não foi ainda determinado.

As alterações compatíveis com síndrome de má-absorção, presentes no doente em estudo, foram a diminuição do ferro, potássio, cálcio, magnésio e carotenos séricos, bem como a hipoalbuminemia que também pode ser consequência de enteropatia com perda de proteínas, aspecto que pode ser avaliado pelo doseamento da alfa 1 antitripsina nas fezes, durante 3 dias consecutivos¹⁴. A esteatorreia é frequente e, embora no caso em questão o doseamento das gorduras fecais tivesse sido normal, a presença de fibras musculares mal digeridas reflecte indirectamente má-absorção.

A prova da D-xilose é em regra positiva, traduzindo má-absorção no intestino delgado proximal e, como já foi referido, em casos graves o teste de Schilling da vitamina B 12 demonstra a má-absorção desta vitamina. Ambas as provas foram anormais no doente estudado.

As poliartralgias e mesmo uma artrite migratória não-deformante são frequentes na doença de Whipple. Existem contudo casos de discopatia e artrite erosivas, bem como de poliartrite seronegativa^{15,16}; a prevalência do antigénio HLA.B27 nesta doença varia entre 27-40%¹⁷, havendo por vezes coexistência de espondilite anquilosante¹⁸. No nosso doente não foram detectadas alterações osteo-articulares significativas, sendo a antigenicidade HLA: A2, A11, B12.

Em relação à terapêutica, existe consenso relativo na antibioterapia, sendo ponto assente que as tetraciclina não deverão ser utilizadas, dada a alta incidência de recidivas, nomeadamente no sistema nervoso central, recidivas frequentes, graves e de difícil tratamento. Por esta razão são de preferir antibióticos que atravessam a barreira hematoencefálica. O tratamento deverá ser prolongado (cerca de 1 a 2 anos), já que os tratamentos curtos, independentemente do fármaco, ocasionam também, recidivas. Actualmente há um certo consenso na escolha do trimetoprim-sulfametoxazol na dose de 160-800 mg/dia, durante 1 ano, esquema com o qual não ocorreram ainda recidivas¹⁸⁻²¹.

De um modo geral a diarreia desaparece precocemente (no máximo em 1 a 2 semanas de tratamento), o radiograma baritado do intestino delgado normaliza em cerca de 10 meses e a tomografia axial computadorizada bem como o biopsia intestinal não revelam alterações ao fim de 12 a 14 meses. O doente apresentado, tratado com trimetoprim-sulfametoxazol, depois do rápido desaparecimento da diarreia, da melhoria do estado geral e da normalização progressiva das alterações laboratoriais, encontra-se em regime de acompanhamento clínico.

É ainda controverso o seguimento destes doentes, havendo autores²² que consideram desnecessária a endoscopia alta com biopsia de controlo, dado haver casos de persistência indefinida dos micro-organismos, apesar da efectiva cura clínica. No entanto, em regra, observa-se rápida diminuição dos micro-organismos e desaparecimento dos mesmos ao fim de um ano. Em casos de suspeita de recidiva, deve sempre efectuar-se nova biopsia, a qual identificará eventualmente nova colonização intestinal pelo agente⁴.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Dr^a Maria da Luz Roriz toda a colaboração prestada na interpretação da biopsia duodenal.

BIBLIOGRAFIA

1. DOBBINS W.O.: Whipple's Disease, in Bockus Gastroenterology, 1985, 3: 1803-1813. Ed. Saunders.
2. TRIER J.S.: Whipple's Disease, in Gastro Intestinal Disease, Sleisenger/Fordtram, 4th Ed. 1989; 1297-1306. Ed. Saunders.
3. MORSON, DAWSON, DAY, PRICE, WILLIAMS: Inflammatory disorders, in Morson & Danson's Gastrointestinal Pathology 3rd Ed. 1990; 257-258. Blacwell Scientific Publications.
4. BLADES E.W., BANWELL J.G., Whipple disease in Current Therapy in gastroenterology and liver disease. 3-Bayless T.M., 1990; 233-235. Ed BC Decker.
5. RELMAN, D.A. SCHMIDT, T.M., MACDERMOTT R.P., FALKOW S.: Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. N. Eng. J. Med. 1992; 327 (5): 293-301.
6. KWEE D., FIELDS J.P., KING L.E.Jr.: Subcutaneous Whipple's Disease, J. Am Acad Dermatol, 1987; 16: 183-190.
7. JAUBERT D., GISSEROT D., LEVOT J., BOYER B., MOREAU X., HAUTEVILLE D.: Aspects pseudo.lymphomateux des adenopathies mesenteriques dans la maladie de Whipple. Interet de la surveillance tomodensitometrique, Ann Med Interne (Paris), 1988; 139: 341-343.
8. MALIHA G.M., HEPPS K.S., MAIA D.M., GENTRY K.R., FRAIRE A.E., GOODGAME R.W.: Whipple's Disease Can Mimic Chronic AIDS Enteropathy. Am J Gastroenterol, 1991, 86: 79-81.
9. VASQUEZ-INGLESIA J.L., YANEZ J., DURANA J., ARNAL F.: Infection by Mycobacterium avium intracelulare in AIDS: endoscopic duodenal appearance mimicking Whipple's disease. Endoscopy 1988, 20: 279-280.
10. FREYCHET L., DUBOCD., GUERIN F., CHOMETTE G.: Pericardite Constrictive et maladie de Whipple, Arch Mal Coeur, 1990, 83: 1729-1732.
11. SOUTHERN J.F., MOSCICHI R.A., MAGRO C., DICKERSIN G.R., FALLON J.T. BLOCH K.J.: Lymphedema, Lymphocytic Myocarditis and Sarcoidlike Granulomatosis. Manifestations of Whipple's Disease. Jama 1989, 261: 1467-1470.
12. FELDMAN M., PRICE G.: Intestinal bleeding in patients with Whipple's disease, Gastroenterology, 1989, 96: 1207-1209.
13. BJERKNES L.R., ODEGAARD S., BJERKVIG R., BORKJE-B., LAERUM O.D.: Whipple's Disease. Demonstration of a persisting monocyte and macrophage dysfunction, Scand J. Gastroenterol, 1988; 23: 611-619.
14. KARBACH-U, EWE K.: Enteric protein loss in various gastrointestinal disease determined by alpha 1-antitrypsin clearance, Gastroenterol 1989; 27: 362-365.
15. SCHEIB J.S., QUINET R.J.: Whipple Disease with Axial and peripheral Joint Destruction, South Med. J, 1990; 83: 684-687.
16. VANDERSCHUEREN D., DEQUEKER J., GEBOES K.: Whipple's disease in a patient with longstanding seronegative polyarthritis, Scand J. Rheumatol, 1988; 17: 423-426.
17. DOBBINS W.O.: HLA antigens in whipple's disease, Arthritis Rheum, 1987; Jan. 39: 102-105.
18. BLAISON D., CARTERET E., RENARD P., LE-LOUARGANT M., LECOCC P., BROCHOT P., GOUGEON J., ZEITOUN P., Um cas de Maladie de Whipple avec Spondylarthritis Ankylosant Traité par Trimethoprim-Sulfamethoxazole, Ann Gastroenterol-Hepato, 1991. Vol. 27: 51-55.
19. BAI J.C., CROSETTI E.E., MAURINO E.C., MARTINEZ C.A., SAMBUELLI A., BOERR L.A.: Short-term Antibiotic Treatment in Whipple's Disease, J. Clin. Gastroenterol, 1991; 13: 303-307.
20. FLEMING J.L., WIESNER R.H., SHORTER R.G.: Whipple's disease: clinical, biochemical, and histopathologic features and assessment of treatment in 29 patients, Mayo Clin Proc., 1988; 63: 529-531.
21. VON-HERBAY A., OTTO H.F.: Whipple's disease: a report of 22 patients, Klinwochenschr 1988; 66: 533-539.
22. GEBOES-K, ELTORS N., HEIDBUCHEL H., RUTGEERTS P., DESMET V., VANTRAPPEN G.: Whipple's disease: endoscopic aspects before and after therapy, Gastrointest Endosc, 1990; 36: 247-252.