

Doença de Whipple

Whipple's disease

Luís Oliveira¹, Ricardo Gorjão², João Ramos de Deus³

RESUMO | Os autores procedem à revisão da entidade nosológica conhecida como Doença de Whipple. Descrevem as características epidemiológicas, etiopatogénicas e clínicas desta doença, referem e discutem os avanços no seu diagnóstico e terapêutica. Trata-se de uma doença bacteriana rara, crónica, de carácter multissistémico, provocada pelo bacilo gram-positivo, *Tropheryma Whipplei*, da família das Actinobacterias e do grupo Actinomycetes. Por ter uma apresentação clínica variada e por se tratar de uma doença rara é muitas vezes diagnosticada tardiamente. É necessário monitorizar a sua evolução clínica durante e após a terapêutica. *GE-J Port Gastroenterol* 2010;17:69-77.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Whipple; *Tropheryma Whipplei*; Infecção.

ABSTRACT | The authors review the entity known as Whipple's disease, describing its epidemiology and clinical presentation, discussing and updating recent advances relevant to its diagnostic and therapeutic management. Whipple's disease is a rare, chronic bacterial illness, with multisystemic involvement, caused by a gram-positive bacillus, *Tropheryma Whipplei*, of the Actinobacterias family and Actinomycetes group. Due to its multiform presentation and rarity it is often misdiagnosed and warrants close follow-up to assess therapeutic response. *GE-J Port Gastroenterol* 2010;17:69-77.

KEYWORDS: Whipple Disease; *Tropheryma Whipplei*; Infection.

INTRODUÇÃO

« George Hoyt Whipple, in 1907, recognized the first case of the disease that now bears his name. His patient was a 36 year-old doctor, who had gradual weight loss, indefinite abdominal signs and polyarthritis. His stools consisted of neutral fat and fatty acids. The patient died in approximately five years from the appearance of the symptoms. On May 9, 1907 George Hoyt Whipple, then an instructor in Pathology at John Hopkins University performed an autopsy on this patient who had been domiciled at Constantinople (Turkey). The findings at autopsy consisted of polyserositis, aortic valve lesion and deposition of fat within intestinal mucosa and mesenteric lymph nodes with marked infiltration by foamy macrophages. Furthermore Whipple reported the presence of rod-like bacilli approximately 2µm long in the lamina propria of the intestine but he didn't consider that to be the etiology of the disease. Using special stains he noticed the presence of fatty acids but he didn't

manage to detect any neutral fat and so he made the mistake of considering this disease to be caused by an abnormality of fat metabolism. Hence he named this disease intestinal lipodystrophy. »

M. Pyrgioti, A. Kyriakidis⁹³

ANNALS OF GASTROENTEROLOGY 2004.17:43-50

Em 1907, George Hoyt Whipple (1878-1976), jovem patologista em início de carreira, publicou o seu segundo artigo científico relatando os resultados da autópsia que realizara a um doente de 36 anos, vítima de uma doença nunca antes reconhecida que evoluíra ao longo de 5 anos, provocando febre, emagrecimento, diarreia, tosse e artrite¹. Whipple visualizou deposição de lípidos e julgou que se tratava de uma patologia do metabolismo lipídico, pelo que escolheu o termo descritivo lipodistrofia intestinal para a nomear¹.

Foram descritos poucos casos ao longo de várias décadas

¹Interno de Gastroenterologia – Hospital Fernando Fonseca; ²Assistente Hospitalar Graduado de Gastroenterologia – Hospital Fernando Fonseca; ³Chefe de Serviço de Gastroenterologia – Hospital Fernando Fonseca; Serviço de Gastroenterologia, Hospital Fernando Fonseca, Amadora; **E-mail:** migueloliveiraoliveira@gmail.com; **Tel:** +351 214 348 247; **Recebido para publicação:** 10/11/2008 e **Aceite para publicação:** 11/02/2009.

pois o diagnóstico só podia ser confirmado por autópsia. O primeiro diagnóstico antemortem foi realizado em 1947, por observação de nódulos linfáticos do mesentério retirados por laparotomia² e o primeiro diagnóstico por biópsia peroral do intestino ocorreu apenas em 1958³.

Em 1949 uma nova técnica de coloração histoquímica, introduzida por Black-Schafer, foi aplicada a vários tecidos (intestino delgado, nódulos linfáticos, pulmões...) extraídos de um doente com lipodistrofia intestinal⁴. A reacção positiva ao reagente Periodic Acid-Schiff (PAS) revelou que os depósitos no citoplasma dos macrófagos, descritos por Whipple, não continham lípidos mas material glicoproteico. Em 1960, por meio da microscopia electrónica, foi possível identificar bactérias no citoplasma dos macrófagos^{5,6}. Foi, assim, estabelecida a natureza infecciosa da doença, permitindo um avanço significativo no seu tratamento com o recurso a antibióticos⁷.

Entre 1963 e 1970 ficou claro, através dos resultados das autópsias e da observação clínica, que a infecção não se confinava ao intestino mas que, frequentemente, envolvia outros órgãos, podendo afectar o aparelho osteo-articular, o sistema nervoso central e o sistema cardiovascular, causando uma doença multissistémica^{8,9}.

Só em 1991-2, foi possível caracterizar o microorganismo através de análise por PCR da sequência genética 16S-23S ribossoma DNA (rDNA). O bacilo foi classificado no grupo dos Actinomycetes e denominado *Tropheryma Whipplei*^{10,11}.

Em 1999 Raoult *et al*, utilizando técnicas laboratoriais especiais, conseguiram cultivar a bactéria pela primeira vez recorrendo a linhas celulares originárias de fibroblastos humanos^{10,12,13,92}.

Em 2003 é completada a sequência e a análise do genoma bacteriano^{14,10}, condensado em 925.938 pares de bases, sem possibilidade de organizar vias biossintéticas fundamentais e com reduzida capacidade de metabolismo energético, demonstrando tratar-se de um organismo com restrita autonomia, embora capaz de sobreviver e de se multiplicar fora das células hospedeiras. De facto, o conhecimento do genoma veio possibilitar o cultivo da bactéria *in vitro* sem recurso a células hospedeiras⁹¹.

Actualmente esta infecção crónica, de carácter multi-sistémico e recidivante^{2,3,8,9} causada pelo bacilo gram positivo diástase-resistente *Tropheryma Whipplei*, relacionado filogeneticamente com o *Mycobacterium avium*^{10,11,15,16} é designada por Doença de Whipple (DW) em honra do patologista que a descreveu originalmente com notável clareza, objectividade e detalhe.

Epidemiologia

Desconhecemos o habitat natural do *Tropheryma Whipplei*. A sua relação filogenética com bactérias presentes no ambiente e o facto de ter sido detectada no solo (o que pode-

ria explicar uma maior prevalência entre os agricultores¹⁷) e em águas de esgoto parecem sugerir uma fonte ambiental^{7,18,19,20,21}. Por outro lado existem evidências de que esta bactéria possa pertencer à flora comensal humana: estudos de PCR permitiram detectar a presença do *Tropheryma Whipplei* em amostras de saliva, suco gástrico e em biópsias duodenais de indivíduos sem a doença^{20,21,23,24}. No entanto, à luz dos conhecimentos actuais, esta controvérsia permanece por resolver aguardando-se que novos estudos possam vir a esclarecer esta dúvida²².

A DW é uma doença rara¹⁷⁻²⁵ mas a verdadeira incidência da doença ainda não é conhecida. Alguns estudos⁷ sugerem a ocorrência, em todo o mundo, de aproximadamente 12 novos casos/ano, porém este número representa seguramente uma subestimativa do total de casos. De facto, após a introdução de novos métodos de diagnóstico, nomeadamente a análise de PCR²⁸, verificou-se um aumento do número de casos descritos e publicados. Cerca de 80% dos indivíduos afectados são do sexo masculino²⁶, na sua maioria de raça caucasiana, residentes na Europa e América do Norte⁷. A idade média na altura do diagnóstico é de 49 anos, mas a doença pode surgir em qualquer faixa etária (na literatura estão descritos doentes com idades compreendidas entre os 3 meses e os 83 anos)²⁵⁻²⁷. Estudos realizados em populações da Europa e da América do Norte identificaram uma maior prevalência da doença nas zonas rurais (de modo particular entre os agricultores) e revelaram que cerca de 26% dos doentes apresentava, numa proporção 3 a 4 vezes superior ao esperado, o antígeno de histocompatibilidade da classe I HLA B27^{7,20,29-31}. Contudo esta última associação não foi encontrada noutras populações estudadas (italiana³², argentina³⁰). Apesar de não existir um padrão de transmissão familiar na DW, foram descritos alguns casos em familiares de doentes portadores de DW^{5,20,21,29,30-33}, sendo no entanto necessários mais estudos para esclarecer se existem ou não alterações genéticas susceptíveis de predispor para este tipo de infecção.

Etiopatogenia

A etiologia da DW permaneceu desconhecida até há bem pouco tempo, embora houvesse fortes suspeitas de ter origem bacteriana^{1,17,25}. Em 1960 a microscopia electrónica (Fig.1) permitiu detectar estruturas baciliformes trilaminares, presentes na mucosa e nos macrófagos do intestino, que correspondiam às estruturas PAS positivo observadas na microscopia óptica^{5,6,34-36} (Fig.2). Em 1991 foi possível sequenciar uma fracção do genoma, 16S-23D rDNA, e identificar o organismo como sendo um actinomiceto gram positivo diástase-resistente, inicialmente designado *T. Whipplei*, e, posteriormente, *T. Whipplei*, medindo aproximadamente 0,2-2,5 µm de diâmetro e 2,5 µm de comprimento^{15,35,37}, cuja presença nos tecidos foi possível visualizar com o desenvolvimento das técnicas de biologia molecular de hibridação e fluorescência *in situ*.

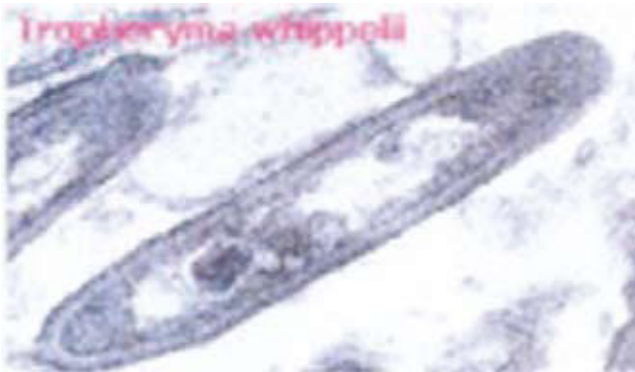


Fig. 1. Microscopia Electrónica. Fonte: Von Herbay A. Whipple's Disease Online (www.whipplesdisease.net).



Fig. 2. Microscopia óptica. Fonte: Von Herbay A. Whipple's Disease Online (www.whipplesdisease.net).

Continuamos, porém, a desconhecer os pormenores da fisiopatologia da doença. Vários investigadores³⁸ indicam como provável uma susceptibilidade individual ao organismo, ou seja, parece haver um defeito na imunidade celular, envolvendo a activação e interacção dos macrófagos com os linfócitos T, que resultaria na deficiente fagocitose e degradação intracelular do bacilo, permitindo a sua disseminação a partir do aparelho gastrointestinal. De facto, estes doentes apresentam macrófagos com incapacidade de degradar o microorganismo a nível intracelular³⁹ bem como uma resposta deficiente de hipersensibilidade cutânea retardada⁴⁰⁻⁴². Esta alteração dos macrófagos resulta da existência de um défice da expressão de proteínas membranares do receptor 3 alfa da cadeia do complemento (CD11b), um dos responsáveis pela fagocitose intracelular⁴². Nestes doentes existe também um defeito intrínseco na produção de IL-12, o que induz uma menor produção de INF-G e, conseqüentemente, uma diminuição de produção de imunoglobulinas G2 e da capacidade de fagocitose intracelular dos macrófagos intestinais^{12,40,42}. Assim, parece que a alta concentração de bactérias viáveis na mucosa intestinal está relacionada com o defeito de imunidade celular, caracterizada pela deficiência de resposta Tr 1 e da presença reduzida de linfócitos CD4+ na lâmina própria. Este facto sugere que a mucosa intestinal seja a porta de entrada do bacilo⁴³.

Manifestações clínicas

A DW é uma doença sistémica com manifestações clínicas variadas⁷⁻⁹ mas que atinge de modo particular o intestino delgado⁷. A forma mais comum de apresentação é uma síndrome de má absorção com diarreia e perda ponderal, podendo originar, se não for tratada, estados de caquexia²⁶. A diarreia é, frequentemente, do tipo esteatorreia com fezes volumosas. As manifestações clínicas mais frequentemente associadas à diarreia são a dor abdominal, a febre e linfadenopatias periféricas e abdominais (mesentéricas

e retroperitoniais)^{8,9,26,27,44,44a}. Em casos raros podem surgir linfomas malignos nos doentes com DW⁴⁵⁻⁴⁷. As queixas osteo-articulares surgem em cerca de 90% dos doentes, sendo predominantemente oligo ou poliartalgias simétricas, migratórias e de curta duração; geralmente precedem o diagnóstico em cerca de 10 anos (nalguns casos em mais de 30 anos)^{20-22,26,27,29-31,48,49}. Em 45% dos doentes com DW, o Sistema Nervoso Central (SNC) é também atingido pela infecção^{25,26,50}. O SNC é afectado de forma isolada em apenas 5% dos doentes²⁵. Em aproximadamente 15 a 20% dos doentes as queixas gastrointestinais são frustrantes e a DW pode manifestar-se simplesmente através das alterações neurológicas^{26,51}. As alterações neurológicas mais frequentes da DW são distúrbios cognitivos, e dos movimentos oculares, alterações do movimento (mioclonias) e alterações hipotalâmicas^{44,45}. Esta doença ainda se pode manifestar sob a forma de convulsões, alterações neurológicas focais e alterações da linguagem (disfasia)^{44,44a,45,50,52}. As manifestações cardíacas são sobretudo endocardites, miocardites e pericardites¹¹, sendo a válvula mitral a mais frequentemente atingida pela infecção⁵³. Outras manifestações raras da DW são: hiperpigmentação da pele^{26,27,44,44a} uveíte, vitreíte, neurite, rectobulbar e papiledema^{7,23}.

Diagnóstico

Em caso de suspeita de DW o procedimento imediato para diagnóstico é a endoscopia digestiva alta^{26,27,44,44a}. Os achados endoscópicos mais frequentes são o espessamento das pregas da mucosa, com exsudados esbranquiçados confluentes alternando com erosões e áreas de friabilidade da mucosa^{21,54} (Fig.3). Deve-se proceder à colheita para análise histológica de pelo menos cinco biópsias ao longo da mucosa duodenal proximal e distal e do jejuno proximal⁵⁵. O padrão histológico clássico da doença caracteriza-se pela presença, na lâmina própria, de infiltrados de macrófagos de citoplasma granular com inclusões PAS positivas e diastase resistentes (que correspondem

a restos mais ou menos intactos de bactérias fagocitadas), podendo também observar-se dilatação linfática. Contudo, a presença de macrófagos com material PAS positivo não é patognomónico desta doença, podendo ocorrer em casos de infecção por *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Rhodococcus equi*, *Bacillus cereus*, *Corinebacterium*, *Histoplasma* ou por outros fungos. Consoante as manifestações clínicas da doença poderão ser recolhidas outras amostras para estudo, nomeadamente, do tecido valvular cardíaco, de nódulos linfáticos, do tecido sinovial ou do líquido³⁸.

A coloração Ziehl-Neelsen é útil para proceder ao diagnóstico diferencial com as infecções provocadas por bacilos álcool-ácido resistentes⁵⁶⁻⁵⁸.

O facto das biópsias intestinais serem negativas não invalida o diagnóstico, pois a doença pode estar confinada à submucosa. Além disso as biópsias podem ser normais em algumas fases da evolução da doença, de modo particular, nas situações de doença inicial ou após antibioterapia⁵⁹⁻⁶¹.

A microscopia electrónica contribuiu de modo decisivo, a partir de 1961, para a detecção do bacilo. Apesar da microscopia electrónica ser considerada o exame "gold-standard" para obter a confirmação do diagnóstico, a PCR é geralmente utilizada com esse objectivo^{62,63}, pois a microscopia electrónica é um método mais dispendioso e exigente uma vez que implica procedimentos laboratoriais complexos, nem sempre acessíveis. Por essa razão só se recorre à microscopia electrónica para esclarecer os casos em que a PCR e/ou a histologia são duvidosas²⁸ (Quadro 1).

Fig. 3 - Mucosa duodenal. Espessamento das pregas da mucosa com presença de exsudados esbranquiçados confluentes, erosões e áreas de friabilidade da mucosa.

Fonte: Luís Oliveira (Serviço de Gastreenterologia do Hospital Fernando Fonseca)

A imunohistoquímica é outra ferramenta que pode contribuir para o diagnóstico. Apresenta boa sensibilidade diagnóstica e permite, com o recurso a anticorpos, detectar o bacilo em macrófagos circulantes no sangue periférico^{13,60,61,64,65}.

As bactérias activas podem ser detectadas em biópsias do intestino delgado através da técnica FISH (*Fluorescence in situ hybridization and laser scanning microscopy*) capaz de determinar a localização do rRNA que indica a presença de bactérias metabolicamente activas.

O estudo serológico é, por enquanto, considerado como um método com baixa sensibilidade e especificidade para ser útil ao diagnóstico³⁸. A presença de anticorpos IgM num título de pelo menos 1:50 está significativamente associada à DW. Os anticorpos IgG embora sejam detectados mais frequentemente em doentes com DW, também podem estar presentes em títulos superiores a 1:100 em indivíduos sem a doença. No entanto este método produz reacções cruzadas com outros microorganismos, pelo que novos estudos terão de ser realizados antes que seja utilizado no diagnóstico^{12,66}.



Fig. 3. Mucosa duodenal. Espessamento das pregas da mucosa com presença de exsudados esbranquiçados confluentes. Erosões e áreas de friabilidade da mucosa. Fonte: Luís Oliveira (Serviço de Gastreenterologia do Hospital Fernando Fonseca).

A cultura da bactéria é um método de diagnóstico utilizado, na prática, apenas em protocolos de investigação, podendo ser realizada nos fibroblastos humanos (MRC5) e nos monócitos de sangue periférico^{15,67}.

A PCR dirigida a sequências do genoma da bactéria presentes em tecidos e em fluidos orgânicos é um método de diagnóstico com elevada sensibilidade e especificidade⁶⁸, utilizado nas situações atípicas e/ou quando o diagnóstico não é confirmado pela histologia^{10,17,24,68}. Este método permite a identificação do bacilo a partir de amostras do coração⁶⁹, vítreo⁶⁴, células do sangue periférico^{70,71}, pulmão^{72,90} e líquido⁷³. Existem vários segmentos do genoma - baseados no 16S rRNA, 23S rRNA ou RpoB do bacilo - que podem ser usados para confirmar a presença da bactéria através da PCR⁷⁴. Actualmente existem análises quantitativas com PCR em tempo real, para segmentos de ADN RpoB, com cut-off baseado no número de cópias de ADN do bacilo (102 a 105 cópias de ADN nos indivíduos infectados e nenhuma nos indivíduos saudáveis), de modo a evitar falsos positivos³⁸. No entanto, para evitar falsos positivos por contaminação, alguns autores⁵⁸, recomendam a análise em mais do que um tecido orgânico e a utilização de dois conjuntos de "primers", bem caracterizados, obtidos a partir de dois genes diferentes do bacilo³⁸.

Na DW, os achados laboratoriais são inespecíficos, sendo frequente encontrar anemia hipocrômica microcítica, linfocitopenia, trombocitose, eosinofilia, VS elevada, aumento das proteínas da fase aguda (nomeadamente PCR), hipalbuminémia, carência de ferro, alterações das provas hepáticas e hidro-electrolíticas^{7,27,28,38}. Nos doentes com esteatorreia,

Quadro I - Métodos de Diagnóstico da doença de Whipple

| MÉTODO | AMOSTRAS | COMENTÁRIO |
|----------------------------|--|--|
| Análise histológica (PAS*) | Tecidos biológicos (Intestinal, cerebral...) | Método <i>standard</i> : inclusões PAS+, diastase resistentes, <i>acid-fast</i> resistentes em macrófagos são altamente sugestivas |
| Análise citológica (PAS*) | Fluidos biológicos | Realizar menos de 1 h após a colheita |
| Microscopia electrónica | Tecidos e fluidos biológicos | Recomendado para confirmar casos suspeitos pela análise histológica habitual |
| Análise PCR | Tecidos e fluidos biológicos | Teste alternativo de confirmação |

Legenda – PAS, *Period Acid-Schiff*

verifica-se diminuição da absorção da xilose, dos carotenos e do colesterol^{27,38}, sendo estas alterações resultantes da síndrome de má absorção intestinal ou da enteropatia perdutora de proteínas³⁸. As alterações do líquido são geralmente inespecíficas, podendo ser normal ou apresentar pleocitose e aumento das proteínas. No sobrenadante da centrifugação do líquido podem ser encontradas células com material PAS positivo⁷⁵.

Os exames imagiológicos, nomeadamente o RX contrastado do intestino delgado, podem mostrar alterações inespecíficas da morfologia do intestino (espessamento das pregas do duodeno e do jejuno), comuns nas síndromes de má absorção^{7,27}. Na Ecografia Abdominal e na Tomografia Computorizada Abdominal, observa-se, geralmente, aumento dos nódulos linfáticos do mesentério⁷⁶. A Tomografia Computorizada e a Ressonância Magnética cerebrais poderão ser normais ou revelar alterações inespecíficas, como um padrão de atrofia cerebral, lesões ocupando espaço com captação de contraste, lesões da substância branca ou hidrocefalia^{26,51,77}. Contudo a Ressonância Magnética é superior em relação à Tomografia Computorizada, uma vez que consegue detectar lesões de menores dimensões⁷⁷.

Diagnóstico diferencial

A maioria dos sintomas não é específica da doença de Whipple. Com base na clínica e nas características endoscópicas e imagiológicas da DW poderemos afirmar que o espectro de diagnóstico diferencial desta doença é vasto.

A presença de células com material PAS positivo pode, raramente, ser causada por outra infecção intestinal, macroglobulinemia, xantelasma intestinais ou pseudomelanose duodenal. A doença inflamatória intestinal e a maior parte

das vasculites com atingimento gastrointestinal, podem mimetizar a DW, cursando com perturbações da função intestinal e da integridade da mucosa, e deverão ser consideradas no diagnóstico diferencial. A presença de granulomas tipo sarcoidose é rara na DW, podendo no entanto surgir, nas biópsias do estômago⁸⁹, intestino delgado^{87,88}, fígado e nódulos linfáticos impondo nestes casos um diagnóstico diferencial com sarcoidose. Em situações raras, a DW pode estar igualmente associada a linfomas malignos metacrónicos ou síncronos⁴⁵⁻⁴⁷.

Considerando o amplo leque de diagnósticos diferenciais, convém despistar a DW nos doentes com patologia gastrointestinal, dado que é uma doença potencialmente tratável e que do atraso no seu diagnóstico podem resultar alterações neurológicas irreversíveis³⁸.

Tratamento

A DW não tratada pode ser fatal³⁸. Com antibioterapia os doentes geralmente evoluem com melhoria clínica e laboratorial²⁵. Devido à relativa falta de experiência no tratamento da doença e dada a inexistência de trabalhos prospectivos sobre o tipo e a duração do esquema terapêutico, não existe actualmente um consenso quanto aos antibióticos a utilizar³⁸. Sabemos que as recidivas da DW podem ocorrer vários anos após a suspensão da antibioterapia (mesmo que o tratamento inicial tenha sido eficaz⁷⁸), surgindo com maior frequência nos doentes com envolvimento do SNC⁷⁹ e nos doentes tratados com um único tipo de antibiótico ou com um antibiótico que não ultrapasse a barreira hematocefálica (BH), como é o caso das penicilinas orais e das tetraciclina³⁸. Vários autores recomendam a utilização, pelo menos durante um ano, de antibióticos que ultrapassem a BH uma vez

Quadro 2 – Esquemas terapêuticos da doença de Whipple

| PERÍODO | PRIMEIRA ESCOLHA | SEGUNDA ESCOLHA |
|---------------------|--|---|
| Inicial (15 dias) | Penicilina G (6-24 MU ev id) + Estreptomicina (1 gr 1M id) ou Cefalosporina de 3ª geração (por exemplo: Ceftriaxone 2gr ev id) | Trimetoprim/Sulfametoxazol (160/800mg PO 2id) |
| Longo prazo (1 ano) | Trimetoprim/Sulfametoxazol (160/800mg PO 2 bid) | Cefixime (400mg PO 2 bid) ou Doxiciclina (100mg PO 2 bid) |

que o SNC é frequentemente atingido e está envolvido com maior frequência nas recidivas de DW^{73,79}. Têm sido utilizados empiricamente vários esquemas terapêuticos que incluam penicilinas orais associadas a estreptomicinas, tetraciclina, cloranfenicol, macrólidos e cefalosporinas da terceira geração³⁸. Actualmente o esquema mais utilizado como primeira escolha terapêutica^{38,80,81} é o cotrimoxazol 160/800 mg por os, duas vezes por dia, durante um ano, em detrimento de outros esquemas terapêuticos que utilizavam a tetraciclina, pois este antibiótico não ultrapassa a BH^{57,58} (Quadro 2).

O tratamento oral^{80,81}, particularmente nos doentes mais graves ou com envolvimento do SNC, deve ser precedido de tratamento endovenoso com ceftriaxone 2 gr por dia, durante 15 dias ou com outro antibiótico que ultrapasse a BH. As fluorquinolonas não são consideradas boas escolhas terapêuticas porque, segundo estudos recentes⁸², o T. Whipplei possui resistências naturais a esta classe de antibióticos. Na literatura actual são referidos, no entanto, outros esquemas (Quadro 2) usando, por exemplo, penicilina benzatínica 6-24 MU/ev/id juntamente com estreptomicina 1gr/im/id durante 15 dias, seguido de cotrimoxazol 160/800 mg/po/2 bid ou cefalosporina de terceira geração per os⁷⁹. Nos casos de recidiva em doentes tratados com cotrimoxazol⁸⁰ ou intolerantes a este fármaco³⁸ pode utilizar-se a cefixime (400 mg/po/2 bid) durante um ano. O cloranfenicol (500 mg/po/qid) também poderá ser utilizado no tratamento da DW, mas como alternativa, já que apresenta efeitos secundários graves²⁵. O interferão- γ foi apenas utilizado experimentalmente⁸³, e em conjunto com a antibioterapia, em doentes refractários aos antibióticos, resultando em alguns casos na erradicação da bactéria do aparelho gastrointestinal e do SNC.

Prognóstico

O prognóstico da doença é bom se esta for atempadamente tratada. Apesar de, na maioria dos doentes, se verificar uma boa resposta à antibioterapia é difícil reverter as alterações neurológicas e, em muitos casos, a deterioração neurológica, quando presente, mantém-se apesar do tratamento instituído³⁸. Observa-se, contudo, melhor resposta à antibioterapia

nos doentes com alterações mentais e oftalmológicas do que nos doentes que apresentam alterações estruturais, como enfartes e alterações atróficas²⁵.

Vários autores aconselham a monitorização dos doentes com biópsias duodenais, aos 6 e 12 meses de tratamento⁸⁴, nos casos em que se regista evolução clínica favorável, podendo suspender-se a terapêutica se não se identificar material PAS positivo nas biópsias³⁸. No entanto, existem estudos que sugerem períodos de controlo mais longos^{20,21,49}. Outros autores recomendam a utilização da PCR, em vez da histologia, para monitorizar a doença durante e após o tratamento^{20,22,63} ou para decidir a suspensão do mesmo uma vez que, se a monitorização for apenas histológica, um terço dos doentes pode recidivar e não ser detectado, pois as alterações histológicas nem sempre reflectem as alterações clínicas e laboratoriais⁴⁹. É sabido que a presença na lâmina própria de macrófagos PAS positivos pode manter-se vários anos após a remissão clínica (correspondente a material bacteriano degradado), pelo que a positividade da PAS após o tratamento pode corresponder a um falso positivo e não a recidiva ou a manutenção da doença^{22,49}. Uma PCR negativa exclui a recidiva da doença (valor preditivo negativo de 100%), sendo útil no caso de permanecerem alterações histológicas após o tratamento^{20,22,49}. Porém, a visualização de bacilos intactos por microscopia electrónica confirma doença activa^{49,63}. Nos casos com manifestações neurológicas só se deve suspender a antibioterapia quando a PCR no líquido (LCR) e no duodeno for negativa¹². As recidivas da DW são frequentes e podem ocorrer vários anos após o diagnóstico (média 4,2 anos), sendo o SNC um dos locais preferenciais. O seguimento clínico deve, por isso, ser mantido, pelo menos, durante 10 anos pois é elevado o risco de recidivas tardias^{20,21,29-31,33,85}.

CONCLUSÃO

Foi difícil identificar a bactéria que causa a DW e ainda desconhecemos a maior parte dos seus mecanismos adaptativos, das vias metabólicas que usa e dos produtos biossintéticos relevantes para a sua virulência. Contudo a identificação dos factores de risco da doença, o desenvolvimento

de novos métodos de diagnóstico – com recurso a técnicas serológicas, histoquímicas, de imunofluorescência e genéticas – vieram facilitar o diagnóstico atempado desta infecção, mesmo nos casos em que a apresentação clínica é atípica.

O desenvolvimento molecular para testar a susceptibilidade aos antibióticos irá, no futuro, ajudar a definir qual a melhor estratégia de tratamento da doença de Whipple.

Por ter uma apresentação clínica variada e por se tratar de uma doença rara, nem sempre é diagnosticada, com manifesto prejuízo para a sobrevivência dos doentes, sendo na maioria dos casos descritos identificada tardiamente. Mesmo quando detectada e adequadamente tratada, a sua evolução clínica tem de ser monitorizada durante a terapêutica, para confirmar a resposta ao tratamento, e por vários anos após o termo desta, de modo a evitar recidivas tardias.

BIBLIOGRAFIA

- Whipple GH: A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal mesenteric lymphatic tissues. *Bull John Hopkins Hosp* 1907; 18:382-391.
- Olivierii, Oliver-Pascual A, Un caso de lipodistrofia intestinal con lesiones ganglions mesentericas de granulomatosis lipofagica (Enfermedad de Whipple) *Rev. Esp. Enferm AparDigest* 1947;6:213
- Bolt R. I. Pollard 11M, Standaert L. Transoral small-bowel Biopsy as an aid in the diagnosis of malabsorption states. *N Engl J. Med* 1958;259:32
- Black-Schaffer B. The Tinctoral demonstration of a glycoprotein in Whipple's disease. *Proc. Soc Exp Biol Med* 1949; 72:225-227
- Chears WC. I, Ashworth CT. Electron microscopic study of the intestinal mucosa in Whipple's disease. Demonstration of encapsulated bacilliform bodies in the lesion. *Gastroenterology* 1961;41:129.
- Yardley J, Hendrix T. Combined electron and light microscopy in Whipple's disease. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1961;109:180.
- Dobbins W III. Whipple's disease. *Mayo Clin Proc* 1988;63:623-624.
- Enzinger E, Helwing E. Whipple's disease. A review of the literature and report of 15 patients. *Virchows Archiv Pathol Anat* 1963; 336:238-269.
- Maizel H, Ruffin J, Dobbins W III. Whipple's disease. A review of 19 patients from one Hospital and review of the literature since 1950. *Medicine* 1970;49:175-205.
- Relman D, Schmidt T, Mac-Dermott R, Falkos. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 1992; 327:293-301.
- Wilson Kh, Blitchington R, Frothingham R, J.A.P. Wilson. Phylogeny of the Whipple's disease associated bacterium. *Lancet* 1991; 338:474.
- Raoult D, Birrg ML, La Scola B *et al.* Cultivation of the Bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 2000;342:620-625.
- Ranoult D, La Scola B., Lecocq P., Lepidi Fournier Pe. Culture and immunological detection of Tropheryma Whipplei, from the duodenum of a patient with Whipple's disease. *JAMA* 2001; 285:1039-1043.
- Benthey S, Maiwald M, Murphy L, M. Pallen, Corin A, Lynn G, David A, *et al.* Sequencing and analysis of the genome of the Whipple's disease bacterium. *Lancet* 2003; 361: 637-644.
- La Scola B, Fenollar F, Fournier P, Altwegg M, Mallet M, Raoult D. Description of Tropheryma whipple gen.nov, sp. nov., the Whipple's disease bacillus. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001;51:1471-1479.
- Matwadt M. Ditton H. Herbay A, Rainey F Stackebrant E. Reassessment of the phylogentic position of the bacterium associated with Whipple's disease and determination of 16S-23s ribosomal intergenic spacer sequence. *Int J. Syst Bacteriol* 1996;46:1078-1082.
- Fenlar F, Raoult D. Mini Review – Whipple's disease; Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology Jan 2001,1-8.
- Von Herbay A. Epidemiology of Whipple's disease in Germany *Scand J. Gastroenterol* 1997;32:52-57.
- Maiwald *et al.* Environmental occurrence of Whipple's disease bacterium. *Appl Environ Microbiol.* 1998;64:760-762.
- Thomas M, Didier R. Whipple's disease seminar on. *Lancet* 2003; 361:239-246.
- Flemner M. Flemner R. Toward a new understanding of Whipple's disease. *Current. Gastroenterology Reports* 2000; 2:299-304.
- Maiwarald M, Herbay A, Persing D, Ditton H. Tropheryma whippelii DNA is rare in the intestinal mucosa of patients without other evidence of Whipple's disease. *Ann of inter Med* 2001;134:115-119.
- Erhbar H, Bauerfeind P, Dutly F, Koelzhr, Altwegg M. PCR-positive tests for Tropheryma whippelii in patients without Whipple's disease. *Lancet* 1999; 353:2214.
- Street S, Donoghue H, Neild G. Tropheryma whippelii DNA in saliva of healthy people, *Lancet* 1999;354:1178-1179.
- Anderson M. Neurology of Whipple's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:2-5.
- Durand D, Lecomte C, Cathedras P, Rousset H, Godeau P. Whipple's disease. Clinical Review of 52 cases. The SNFMI Research Group on Whipple's disease. *Societe Nationale Francaise de Medecine Interne. Medicine Tropheryma Whippelii* 1997;76:170-184.
- Fleming J, Wiesner R, Shorter R. Whipple's disease. Clinical, biochemical and histopatologic features and assessment of treatment in 29 patients. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:539-551.
- Dutly F, Altwegg M. Whipple's Disease and "Tropheryma whippelii". *Clin Microbiol Rev.* 2001;561-583.
- Feurle G, Dorken B, Schopf E, Lenhard V. HLA-B27 and defects in the T-cell system in Whipple's disease. *Eur J Invest* 1979; 9:385-389.
- Bai J Mota A, Maurino *et al.* Class I and Class II HLA antigens in homogenous Argentinean population with Whipple's disease. *Lack*

- of association with HLA-B27. *Ann J Gastroenterol* 1991;86:992-994.
31. Dobbins W III. HLA antigens in Whipple's disease. *Arthrist Rheum* 1987;30:102.
 32. 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;28:1294-1297.
 33. Gross J, Wollaeger E, Sauer W, Hiuzengka Dahlinin D, Power M. Whipple's disease. Report of four cases, including two brothers, with observations on pathologic physiology, diagnosis and treatment. *Gastroenterol* 1959; 36:65-93.
 34. Dykmam D, Cuccherini B, Fuss I, Blum L, Woodward J, Strober. W. Whipple's disease in father-daughter pair. *Dg. Dis Sci* 1994; 44:2542-2544.
 35. Dobbins W, Kawanishi H. Bacillary characteristic in Whipple's disease on electron microscopic study. *Gastroenterology* 1981; 80:1468-1475.
 36. Cohen A, Schimmel E, Holt P, Isselbacher K. Ultrastructural abnormalities in Whipple's disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960;105:411-414.
 37. Silva Mt Macedo P, Moura Nunes J. Ultrastructure of bacilli and the bacillary origin of the macrophagic inclusions in Whipple's disease. *J Gen Microbiol* 1985;1312:1001.
 38. Marth T, Raoult D. Whipple's disease Seminar. *Lancet* 2003;361:239-246.
 39. 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: 611-619.
 40. Dobbins W 3rd: Is there an immune deficit in Whipple's disease? *Dig Dis Sci* 1981; 26: 247-252.
 41. Groll A, Valberg L, Simom J, Eidingerd, Wilson D, Fordyke D. Immunological defect in Whipple's disease. *Gastroenterology* 1972; 63:943-950.
 42. Marth Rouxm, Von Herbay A, Meuer S, Feurle G. Persisten reduction of complement receptor 3 alpha- chain expressing mononuclear blood cells and transient inhibitory serum factors in Whipple's disease. *Chin Immunol Immunopathol* 1994;72; 217-226.
 43. Marth T, Kleen N, Stallmach A, et al. Dysregulated Peripheral and Mucosal Th1/Th2 Response in Whipple's disease. *Gastroenterology* 2002; 123:1468-1477.
 44. Von Herbay A, Otto H. Whipple's disease. Report 22 patients *Klin wochenschr* 1988;66: 555.
 - 44a Marth T, Neurath M, Cuccherini B, Strober W. Defects of monocyte interleukin 12 production and humoral immunity in Whipple's disease. *Gastroenterology* 1997;113: 442-448.
 45. Von Herbay A, Otto H. Abdominale lymphone beim Morbus whipple. *DFSCH Med Wochenschr* 1989; 114: 2028.
 46. Gillen C, Coddington R, Monteith P, et al. Extraintestinal lymphoma in association with Whipple's disease. *Gut* 1993; 34:1627.
 47. Gruner U, Goesch P, Donner A, et al. Morbus Whipple's disease and non- Hodgkin lymphoma. *Z. Gastroenterol* 2001;39:305.
 48. Comer G, Brandt L, Abissi C. Whipple's disease. A review *Am J Gastroenterol* 1983;78: 107-114.
 49. Petrides P, Muller-Hocker J, Fredricks D, Relman 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; 93:1579-1582.
 50. Louis E, Lynch T, Kautmann P, et al. Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. *Ann Neurol* 1996; 40:561-568.
 51. Schinider P, Trattinig S, Kolleger H, et al. MR of cerebral Whipple's disease- *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16:1328-1329.
 52. Messori A, Di Bella P, Polonara G, et al. An unusual spinal presentation of Whipple's disease. *Am J. Neuroradiol* 2001; 22:1004-1008.
 53. Ectors N, Geboes K, Devos R, et al. Whipple's disease: Histological, immunocytochemical and electron-microscopic study of the small-intestinal epithelium. *J Pathol* 1994; 172,73-79.
 54. Geboes K, Ectors N, Heidbuchel H, et al. Whipple's disease. Endoscopic aspects before and after therapy. *Gastrointestinal Endoscopy* 1990;36:247-252.
 55. Von Herbay A. Whipple's disease on line. URL <http://www.whipplesdisease.net>.
 56. Strom R, Gruninger Rp. AIDS with mycobacterium avium-intracellular lesions resembling those of Whipple's disease. *N Eng J Med*. 1983;309:1323-1324.
 57. Wang H, Tollerd D, Danner D, et al. Another Whipple's disease-like disease in AIDS? *N Eng J Med* 1986; 314:1577-1578.
 58. Misbach S, Mapstone. Whipple's disease revisited. *J Clin pathol* 2000; 53:750-755.
 59. Dausbach C, Shellurne J, Stevens, et al. Lymph-nodes bacilliform bodies resembling those of Whipple's disease in a patients without intestinal involvement. *Ann Intern Med* 1978; 89:64-66.
 60. Gubler J, Kuster Dutly F, et al. Whipple endocarditis without overt gastrointestinal disease: Report of 4 cases. *Ann Intern Med*. 1999; 131:112-116.
 61. Caples S, Petrovic L, Ryu J. Successful treatment of Whipple's disease diagnosed 36 years after symptom onset. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1063-1066.
 62. Von Herbay A, Ditton, Maiwald M. Diagnostic application of a polymerase chain reaction assay for the Whipple's disease bacterium to intestinal biopsies. *Gastroenterology* 1996;110:1735.
 63. Ramzan N, Loftus E, Burgart L, et al. Diagnosis and monitoring of Whipple's disease by polymerase chain reaction. *Ann Intern Med* 1995;126:520-527.
 64. Raoult D, Lepidi H, Harle J. Tropheryma Whipplei circulating in blood monocytes. *N Engl J Med* 2001;345-548.

65. Fenollar F, Fournier P, Gerolami R, *et al.* Quantitative detection of *Tropheryma Whipplei* DNA by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2002;40:1119-1120.
66. Schaffner A, Schneemann M. Whipple's disease - from enigma to genomics (commentary). *Lancet* 2003;361:632.
67. Schoedon G, Goldenberger D, Forrer, *et al.* Deactivation of macrophages with interleukin - 4 is the key to the isolation of *tropheryma whippelii*. *J Infecto Dis* 1997;176:672-677.
68. 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.
69. Wender D, Mendoza E, Schleeiffer T. *Tropheryma whippelii* endocarditis confirmed by polymerase chain. *Eur Heart J* 1995;16:424-425.
70. Rickman L, Freeman W, Green W. Uveitis caused by *Tropheryma whippelii*. *N Engl J Med* 1995;332:363-366.
71. Lowsky R, Archer G, Fyles G, *et al.* Brief report: diagnosis of Whipple's disease by molecular analysis of peripheral blood. *N Engl J Med* 1994; 331:1343-1346.
72. Mullerc, Stain C, Burghber O. *Tropheryma whippelii* in peripheral blood mononuclear cells and cells of pleural effusion. *Lancet* 1993;341:701.
73. Von Herbay A, Ditton H, Scuhmacher F, *et al.* Whipple's disease. Staging and monitoring by cytology and polymerase chain reaction analysis of cerebrospinal fluid. *Gastroenterology* 1997;113:434-441.
74. Drancourt M, Carlouz A, Raoul D. RpoB sequence analysis of cultured *Tropheryma whippelii* *J Clin Microbiol* 2001; 39:2425-2430.
75. Wietholter H, Dighgans J. Diagnosis of cerebral Whipple's disease by cerebrospinal fluid cytology. *Arch Psychiatr Nervenker* 1982;231:283-287.
76. Meier-Willersen H, Maiwald M, Von Herbay A. Morbus whipple in Assoziaton mit opportunistischen Infektionen. *Dtsch Med Wochenschr* 1993,11:854.
77. Framer S, Besson G, Bonaz B, *et al.* Diffuse Lesions in the CNS Revealed by MR Imaging in case of Whipple's disease. *Am J Neuroradiol* 2001; 22:493-495.
78. Knox D, Bayless T, Pittman F. Neurological disease inpatients with treated Whipple's disease. *Medicine* 1976;55:467-476.
79. Keinath R, Merrell D, Vli-Etstra R, Dobbins O 3RD: Antibiotic treatment and relapse in Whipple's disease. Long-term follow-up of 88 patients. *Gastroenterology* 1985;8:1867-1873
80. Cooper G, Blades E, Remler B, *et al.* Central nervous system Whipple's disease: Relapse during therapy with trimethoprim-sulfamethoxazol and remission with cefixime. *Gastroenterology* 1994;106:782-786.
81. Feurle G, Marth T. An evaluation of antimicrobial treatment for Whipple's disease: tetracycline versus trimethoprim-sulfamethoxazol. *Dig Dis Sci* 1994;39:1642-1648.
82. Masselot F, Boulos A, Maurin M, Rolain J, *et al.* Molecular evaluation of antibiotic susceptibility *Tropheryma Whipplei* paradigm. *Antibimicrob Agents Chemother* 2003;47: 1658-1664.
83. Schneider T, Stallmach A, Marth T, *et al.* Treatment of refractory Whipple's disease with recombinant interferon-gamma. *Ann Intern Med* 1998;129:875-877.
84. Muller N, Schneider T, Zeitz M, *et al.* Whipple's disease: new aspects in pathogenesis and diagnosis. *Acta Endoscopica* 2001;31:243-253.
85. Flemmer M, Flenner R. Current Insights in Whipple's Disease. *Curr Treat Options Gastroenterology* 2003;6:13-16.
86. Von Herbay A, Morbus Whipple. Histologische Diagnostik nach der Entdeckung von *Tropheryma whippelii*. *Pathologe* 2001;22:82
87. Von Herbay A, Maiwald M, Ditton H, *et al.* Histology of intestinal Whipple's disease revisited. A study of 48 patients. *Virchows Arch.* 1996;429:335.
88. Babaryka I, Thorn L, Langer E. Epithelioid cell granulomata in the mucosa of the small intestine in Whipple's disease. *Virchows Arch.* 1979;382:227.
89. Ectors N, Geboes K, Wynants P, *et al.* Granulomatous gastritis and Whipple's disease. *Am J Gastroenterology* 1992;87:509.
90. 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; 40:425-427.
91. Renesto P, Crapoulet, Ogata H, *et al.* Genome- based design of a cell-free culture medium for *Tropheryma Whipplei*. *Lancet* 2003;362:447-449.
92. Maiwald M, Von Herbay A, Fredericks D, *et al.* Cultivation of *Tropheryma Whipplei* from cerebrospinal fluid. *J Infect. Dis* 2005;188:801-808.
93. M. Pyrgioti A. Kyriakidis. Whipple's disease. A Review *Annals of Gastroenterology* 2004;17:43-50.
94. David N, Fredricks, David A, *et al.* Localization of *Tropheryma whippelii* rRNA in Tissues from patients with Whipple's Disease. *J Infect, Dis* 2001;183:1229-1237.