

Relato de Caso

Doença de Whipple: um relato de caso

Whipple's disease: a case report

Felipe Bertollo Ferreira¹, Gabriela Azevedo Solino², Maria Antonia Lopes de Sousa³, Marina Boechat Melado⁴, Carla Campos Miranda⁵, Matheus Zavaris Lorenzoni⁶, Luciene Lage da Motta⁷, Felipe Welling Lorentz⁸, Ana Paula Hamer Sousa Clara⁹

Ferreira FB, Solino GA, Sousa MAL, Melado MB, Miranda CC, Lorenzoni MZ, Motta LL, Lorentz FW, Clara APHS. Doença de Whipple: um relato de caso / *Whipple's disease: a case report*. Rev Med (São Paulo). 2023 jul-ago;102(4):e-205389.

RESUMO: Masculino, 46 anos, com artralgia, dor abdominal, perda de peso, diarreia e inapetência. Realizado endoscopia digestiva alta que evidenciou bulbo duodenal apresentando pontilhado esbranquiçado difuso. Ao anatomopatológico de duodeno evidenciado periodic acid-Schiff positivos, firmando-se o diagnóstico de Doença de Whipple. Diante dos achados, iniciou-se o tratamento com sulfametoxazol+trimetoprima, com melhora significativa dos sintomas. A Doença de Whipple é uma patologia rara, como consequência apresenta um difícil diagnóstico e o tratamento ideal da patologia ainda não é completamente elucidado. Assim, são necessários estudos clínicos com maior impacto científico para auxiliar no diagnóstico e definir a conduta preferencial diante do quadro.

PALAVRAS CHAVES: Doença de Whipple; Endoscopia; Relatos de Casos.

ABSTRACT: Male, 46 years old, with arthralgia, abdominal pain, weight loss, diarrhea and inappetence. An upper digestive endoscopy was performed, which showed the duodenal bulb with diffuse whitish stippling. The anatomopathological examination of the duodenum showed positive periodic acid-Schiff, confirming the diagnosis of Whipple's disease. In view of the findings, treatment with sulfamethoxazole and trimethoprim was initiated, with significant improvement in symptoms. Whipple's disease is a rare pathology, as a consequence it presents a difficult diagnosis and the ideal treatment of the pathology is still not completely elucidated. Thus, clinical studies with greater scientific impact are needed to aid in the diagnosis and define the preferential approach to the condition.

KEYWORDS: Whipple Disease; Endoscopy; Case Reports.

1. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), Departamento de Gastroenterologia. ORCID 0000-0001-6833-3977; E-mail: fbertollo@hotmail.com
2. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), Departamento de Medicina. ORCID: 0000-0001-7862-4233. E-mail: gabrielaazesolino@gmail.com
3. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), Departamento de Medicina. ORCID: 0000-0002-6099-9464. E-mail: m.antonialopess@gmail.com
4. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), Departamento de Medicina. ORCID: 0000-0002-2561-0345. E-mail: marinaboechatm@gmail.com
5. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), Departamento da Residência de Clínica Médica. ORCID 0000-0002-5922-3407. E-mail: carlacamposmir@gmail.com
6. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), Departamento da Residência de Clínica Médica; ORCID: 0000-0003-2755-5367. E-mail: matheuszlorenzoni@outlook.com
7. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), Departamento de Patologia. ORCID 0000-0001-9643-4011. E-mail: ene.lagemotta@gmail.com
8. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), Departamento de Gastroenterologia. ORCID 0000-0003-0333-9571. E-mail: felipelorentz@hotmail.com
9. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), Departamento de Gastroenterologia. ORCID 0000-0001-7886-8334. E-mail: anahammer@hotmail.com

Endereço para correspondência: Felipe Bertollo Ferreira. Av. Nossa Senhora da Penha, 2190, Barro Vermelho – 29045-402 - Vitória – ES. E-mail: fbertollo@hotmail.com.

Trabalho realizado no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

Trabalho enviado para apresentação E-pôster no SBAD (Semana Brasileira do Aparelho Digestivo), que será realizado em Florianópolis, no período entre 01 e 04 de dezembro de 2022.

INTRODUÇÃO

A diarreia crônica, definida como diarreia com duração maior que 4 semanas, afeta cerca de 1 – 5% da população adulta. Seus diagnósticos diferenciais são vastos, e a realização de uma história clínica e exame físico completos com uso criterioso de exames complementares são imprescindíveis no diagnóstico adequado¹.

Em pacientes com diarreia crônica, a principal distinção quanto a etiologia é entre a classificação de funcional e orgânica¹. Os distúrbios funcionais incluem principalmente a Síndrome do Intestino Irritável. Dentre as patologias orgânicas, a diarreia crônica é frequentemente associada a doença inflamatória intestinal, síndromes de má absorção e infecções bacterianas e parasitárias crônicas, como *C. difficile*, *Aeromonas*, *Campylobacter*, *Giardia* e doença de Whipple².

A Doença de Whipple (DW) é uma condição rara e de difícil diagnóstico. É uma doença infecciosa, causada pela bactéria *Tropheryma Whipplei* (TW)³. Usualmente a doença cursa com diarreia em cerca de 70% dos casos, associada a perda de peso, dor abdominal e artralgia⁴. Reportamos um caso de DW em um paciente atendido

no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, no Espírito Santo/ Brasil.

RELATO DE CASO

Homem, 46 anos, mecânico, sem comorbidades conhecidas e sem medicações de uso contínuo, foi admitido no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Relatava que há 6 meses iniciou quadro de artralgia em grandes articulações, dor em andar inferior de abdome, perda de peso não intencional de 34 kg, diarreia diária de aspecto não invasivo (Bristol 7), sensação de febre não aferida e inapetência. Relatava também realização de colecistectomia há 7 meses além de etilismo durante 26 anos, tendo cessado há aproximadamente 2 anos e negava tabagismo.

Ao exame físico admissional apresentava-se hipocorado (+/4+), sem linfonodomegalias e com dor à palpação profunda no hemiabdomene direito. Os exames laboratoriais evidenciaram sorologias não reagentes para hepatite B e C, sífilis e HIV e demais exames vistos na Tabela 1. Além disso, apresentava endoscopia digestiva alta (EDA) realizada há 7 meses com evidência de gastrite endoscópica enantematosa moderada de corpo e antro.

Tabela 1- Exames laboratoriais à admissão

Exames	Resultados	Valores de referência
Hemoglobina	10,7 g/dL	Homens: 13,5 - 18 g/dL Mulheres: 12,5 - 16 g/dL
Hematócrito	34,8%	40 a 50%
Leucócitos	9.100 mm ³	4000 - 10.000 mm ³
Plaquetas	406.000 mm ³	150.000 - 400.000 mm ³
Velocidade de hemossedimentação (VHS)	51 mm/h	Homens: até 10 mm Mulheres: até 15 mm
Proteína C reativa (PCR)	134,1 mg/dL	0,6 - 3 mg/dL
Calprotectina fecal	739 mcg/g	< 200 mcg/g
Ferro sérico	17 mcg/dL	60 - 150 mcg/dL
Ferritina	872,6 ng/mL	30 - 322 ng/mL
Índice de saturação de transferrina	9%	20 - 50%
Capacidade total de ligação de ferro	200 mcg/dL	255 - 425 mcg/dL

Procedida a investigação com solicitação de tomografia computadorizada de abdome total e pelve que evidenciou nodulações mal definidas e heterogeneidade da gordura mesentérica difusa, de aspecto inespecífico e linfonodomegalias de até 1,6x1,4 cm. A Colonoscopia evidenciou ileíte enantematosa leve inespecífica, com lesões pontilhadas brancacentas de aspecto microcístico; pancolite enantematosa moderada com exsudato de

superfície; e anatomopatológico evidenciando colite inespecífica inativa e retite inespecífica. Na ausência de diagnóstico conclusivo, optou-se pela investigação de intestino delgado por enterotomografia que sugeriu processo inflamatório incipiente, porém sem aspecto característico.

Por fim, realizado nova EDA que evidenciou áreas sugestivas de metaplasia intestinal em antro,

bulbo duodenal apresentando pontilhado esbranquiçado difuso, aparente hipertrofia de vilosidades e aspecto que poderia corresponder a doença infiltrativa, com padrão semelhante em segunda porção. Ao anatomopatológico de duodeno evidenciado DW com ausência de metaplasia gástrica, ausência de linfocitose intraepitelial, relação vilosidade:cripta de 3:1 (Preservada), alargamento de vilos, córion com edema e congestão moderada, e intenso aumento da celularidade, as custas de células histiocitárias

contendo grânulos PAS positivos, ausência de hiperplasia linfóide e não foram observados granulomas ou parasitas.

Diante do achado histopatológico na EDA e clínica compatível, firmou-se o diagnóstico de DW sendo iniciado o tratamento com sulfametoxazol+trimetropina, com melhora significativa dos sintomas após início do tratamento. Novas EDA foram realizadas 2 e 5 meses após o início do tratamento, sendo visualizada tanto melhora clínica do paciente quanto melhora no padrão endoscópico.

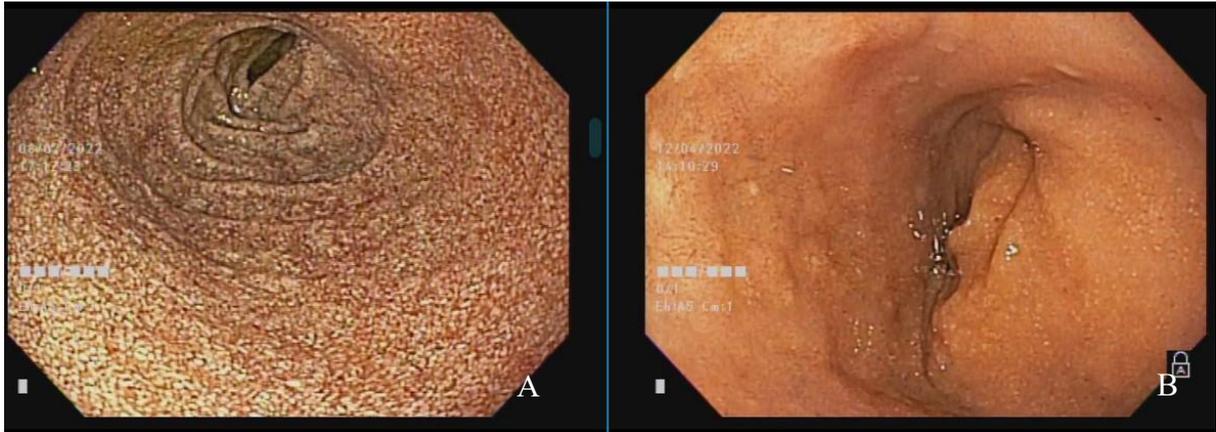


Figura 1 - EDA no acompanhamento. A- Exame antes do tratamento mostrando pontilhado esbranquiçados difuso, alternando com áreas de mucosa eritematosa no duodeno. B- 2 meses após início do tratamento com melhora parcial da mucosa duodenal.



Figura 2 - EDA no acompanhamento. A e B - Imagens antes do tratamento mostrando placas brancas irregulares e presença de vilosidades duodenais visíveis. C e D - 2 meses após o tratamento com manutenção das alterações.

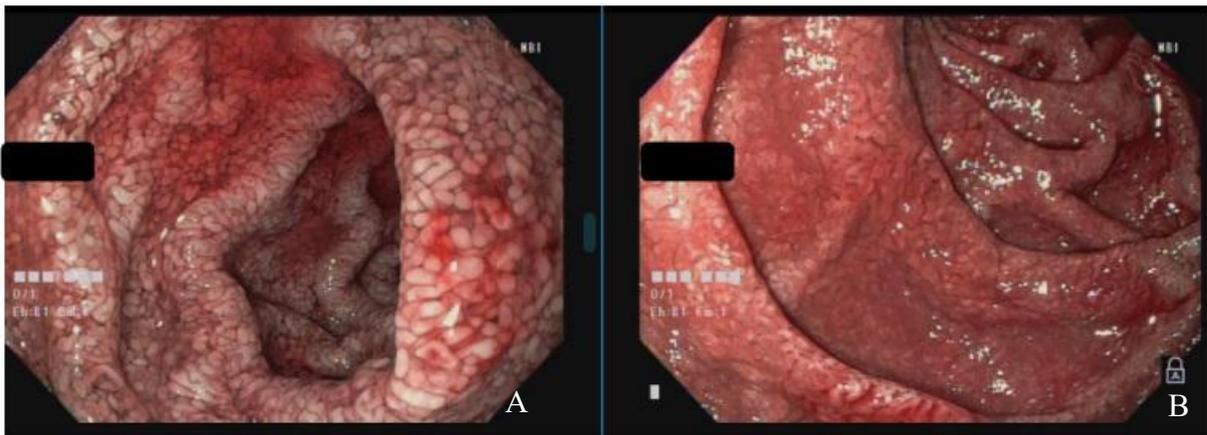


Figura 3 - EDA no acompanhamento. A - NBI (imagem de banda estreita) antes do tratamento com hipertrofia das vilosidades, que se apresentavam edemaciada e levemente achatadas. Sem alterações na microvasculatura. B - NBI após 2 meses de tratamento, com manutenção das anormalidades, mas menos intensa.

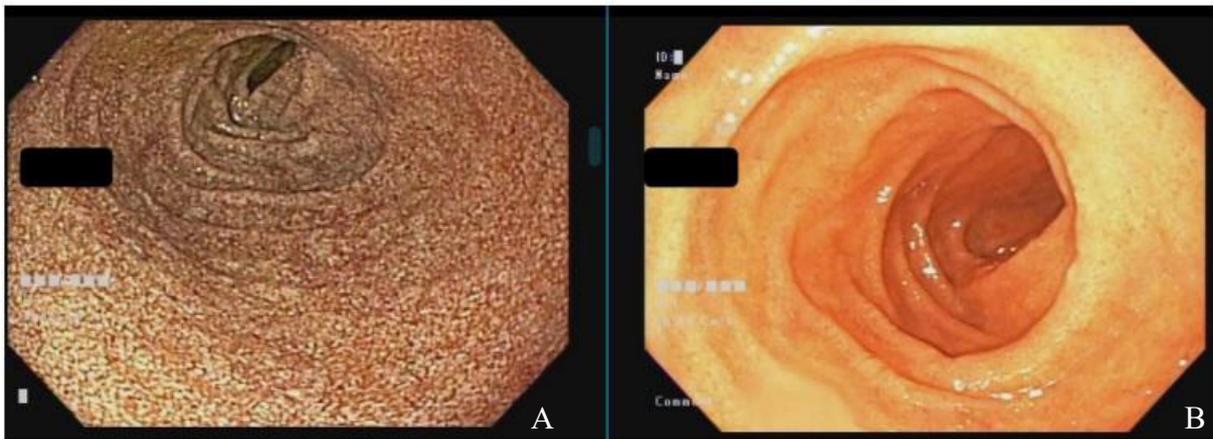


Figura 4 - EDA no acompanhamento. A- Exame antes do tratamento mostrando mucosa amarelada e desganhada alternando com áreas de mucosa eritematosa no duodeno. B- exame 5 meses após início do tratamento com importante melhora da mucosa duodenal.

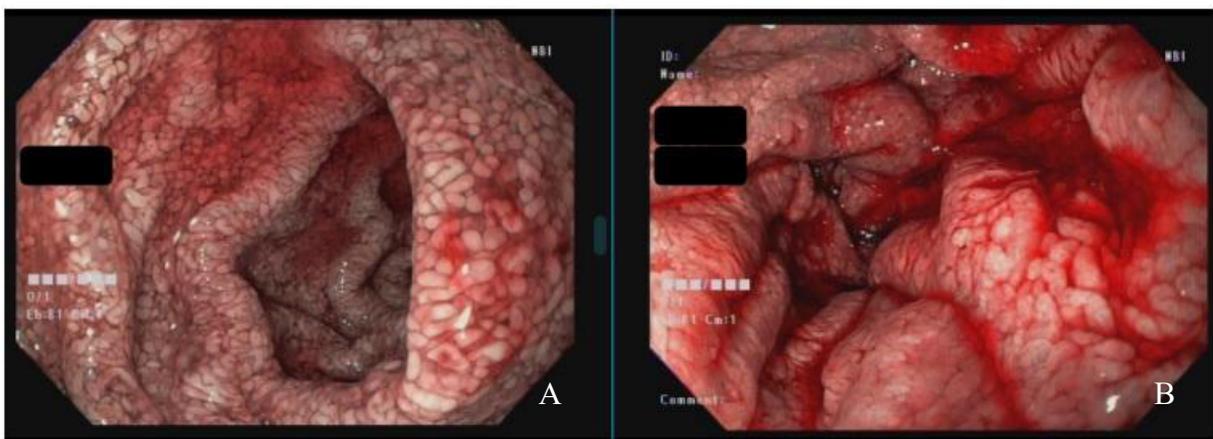


Figura 5 - EDA no acompanhamento. A- NBI (imagem de banda estreita) antes do tratamento com hipertrofia das vilosidades, que se apresentavam edemaciada e levemente achatadas. Sem alterações na microvasculatura. B - NBI após 2 meses de tratamento, ainda com anormalidades, mas menos intensas.

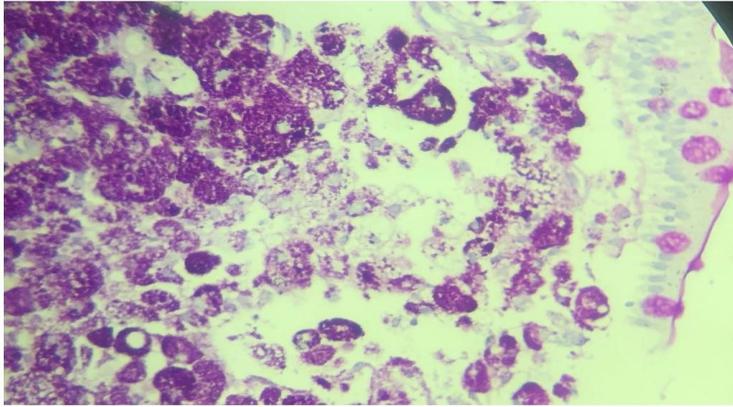


Figura 6 - Achados histopatológicos no diagnóstico. Coloração periodic acid-Schiff (PAS) (x20). Presença no córion de macrófagos PAS positivos.

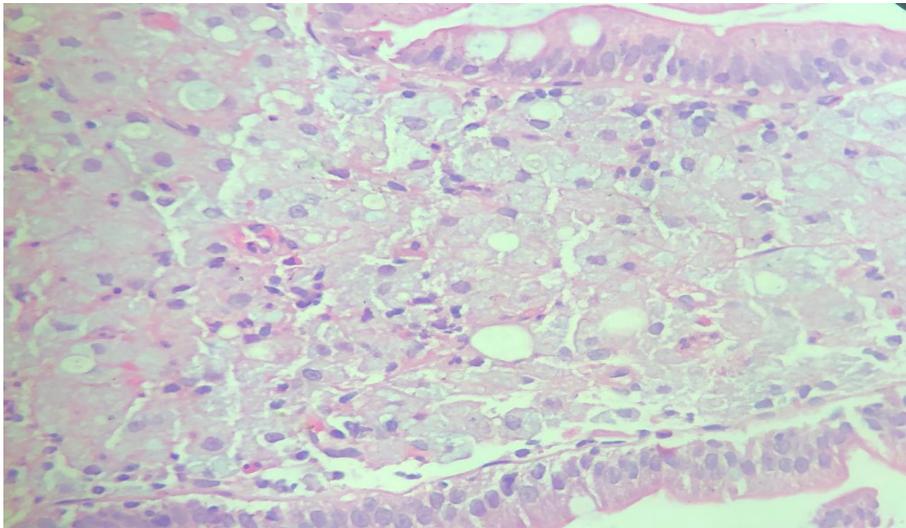


Figura 7 - Achados histopatológicos 5 meses após início do tratamento. Coloração Hematoxilina-eosina (x20). Presença de macrófagos de padrão balonizado.

DISCUSSÃO

A DW é uma doença infecciosa crônica causada pelo TW, um bacilo gram-positivo, de baixa virulência e alta infectividade^{5,6}. É uma patologia multissistêmica rara, tendo em média 30 casos notificados por ano desde 1980, o que implica no difícil diagnóstico da doença⁷.

Acredita-se que a principal via de transmissão seja fecal-oral associada a uma predisposição genética do hospedeiro, visto que nem todas as pessoas que têm contato com o bacilo manifestam a doença^{5,7}. Em alguns pacientes é possível observar a representação do HLA-B27, entretanto ainda pouco se sabe sobre seu exato papel na patogênese da doença e esperasse que com o melhor conhecimento do sequenciamento genético do organismo respostas sejam encontradas^{5,8}.

A apresentação clínica da DW clássica geralmente possui início insidioso e inclui sintomas como perda de peso, diarreia crônica, sintomas articulares, febre, dor

abdominal e má absorção⁷, como observado no paciente relatado que apresentava todos os sintomas clássicos da doença. A infecção do líquido cefalorraquidiano (LCR) pode acometer de 10% a 40% dos pacientes com sintomas clássicos, que podem evoluir com sintomas neurológicos ou psiquiátricos, mas também podem permanecer assintomáticos^{5,6}. Os achados laboratoriais associam-se à inflamação crônica e má absorção, sendo característico a presença de anemia, leucocitose, trombocitose, PCR elevada, além de hipoalbuminemia, deficiência de vitaminas e tempo de protrombina elevado⁶, nosso paciente apresentava anemia normocítica e normocrômica, elevação de PCR e hipoalbuminemia.

O diagnóstico deve ser considerado em todos os pacientes que apresentam os sintomas cardinais da doença, após a exclusão de diagnósticos diferenciais. Para a confirmação diagnóstica o teste de escolha é a EDA com biópsias do intestino delgado, com pelo menos 5 amostras de diferentes porções do duodeno, que serão submetidas à

coloração periodic acid-Schiff (PAS) e/ou a realização do teste de PCR específico para o TW, apesar desse último não ser disponível em todos os locais⁵⁻⁸. O paciente acima relatado realizou EDA com múltiplas biópsias de duodeno, que posteriormente foram submetidas à coloração com PAS. Convém ressaltar que o PCR específico para TW não é um exame disponível em nossa localidade. Se confirmado o diagnóstico, recomenda-se a realização de punção lombar com análise do líquido cerebrospinal a fim de descartar o acometimento do Sistema Nervoso Central (SNC), visto que muitos pacientes podem ser assintomáticos do ponto de vista neurológico e suas complicações podem ser catastróficas^{8,9}.

A macroscopia observa-se mucosa duodenal com aspecto amarelado, com placas esbranquiçadas e sinais de eritema, com edema e vasos linfáticos dilatados^{5,9}. Apesar da grande ajuda dos exames de imagem, a confirmação do diagnóstico é através de biópsias duodenais. Ao exame histopatológico são visualizados alargamento dos vasos linfáticos, desarranjo da arquitetura das vilosidades e a presença de numerosos macrófagos contendo grânulos glicoproteicos, PAS positivos na lâmina própria^{5,9,10}. O achado de vacúolos de aparência espumosa no citoplasma de macrófagos infiltrando a lâmina própria do intestino delgado e contendo grande quantidade de material PAS-positivo na detecção histológica é o método diagnóstico padrão⁷.

Em decorrência da raridade dos casos, o manejo ideal da DW ainda é incerto. Para pacientes com DW crônica, o tratamento inclui uma fase inicial com administração de antibiótico intravenoso por um período de duas semanas, podendo ser utilizado Ceftriaxone ou Meropenem, agentes que penetram a barreira hematoencefálica. Em seguida, é preconizada uma terapia de manutenção oral

com sulfametoxazol-trimetoprima por pelo menos 12 meses^{5,8,9}. Em pacientes com manifestação em SNC o tempo de tratamento da fase inicial pode ser estendido por até quatro semanas, e o acréscimo de corticoterapia com prednisona é recomendado⁵. No caso relatado, o tratamento preconizado foi iniciado com sulfametoxazol-trimetoprima e observou-se melhora significativa dos sintomas clínicos e dos achados endoscópicos após 5 meses do início da terapia.

Após o início do tratamento adequado, a resposta em geral ocorre dentro de 7 a 21 dias¹¹. A melhora clínica é o principal critério para avaliar a resposta ao tratamento, e o acompanhamento desses pacientes deve ser realizado com EDA bianual. Entretanto já se sabe que apesar de boa resposta clínica a remissão histológica não é alcançada por muitos pacientes, podendo permanecer com PAS positivo por anos, mas a intensidade e o número de bactérias intracelulares viáveis deve reduzir^{5,8}.

CONCLUSÃO

A DW é uma patologia infecciosa rara e, em decorrência das diversas manifestações clínicas e endoscópicas, possui um difícil diagnóstico. Na endoscopia, os pacientes podem manifestar diferentes formas de apresentação, incluindo a ausência de alterações macroscópicas, sendo de suma importância a realização de biópsias na presença de sintomas cardinais da DW. Ademais, devido aos poucos estudos na literatura relacionados à DW, o manejo inicial e o tratamento ideal da patologia ainda não são completamente elucidados. Assim, conclui-se que são necessários estudos clínicos com maior impacto científico para auxiliar no diagnóstico e definir a conduta preferencial diante da DW.

Contribuição de cada autor: Felipe Bertollo Ferreira: teve a ideia do estudo e realizou a revisão crítica do manuscrito. Gabriela Azevedo Solino: escreveu, revisou e editou o manuscrito. Maria Antonia Lopes de Sousa: escreveu, revisou e editou o manuscrito. Marina Boechat Melado: escreveu, revisou e editou o manuscrito. Luciene Lage da Motta: análise histopatológica e realizou a revisão crítica do manuscrito. Matheus Zavaris Lorenzoni: escreveu, revisou e editou o manuscrito. Carla Campos Miranda: escreveu, revisou e editou o manuscrito. Felipe Welling Lorentz: realizou a endoscopia digestiva alta e realizou a revisão crítica do manuscrito. Ana Paula Hamer Sousa Clara: realizou a endoscopia digestiva alta e realizou a revisão crítica do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. Chronic Diarrhea: Diagnosis and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(2):182-193.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2016.07.028. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27496381. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27496381/>
2. Lo Vecchio A, Conelli ML, Guarino A. Infections and Chronic Diarrhea in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(7):e255-e258. doi: 10.1097/INF.0000000000003182. PMID: 34097662. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34097662/>
3. Hujoel IA, Johnson DH, Lebowitz B, Leffler D, Kupfer S, Wu TT, Murray JA, Rubio-Tapia A. Tropheryma whipplei Infection (Whipple Disease) in the USA. *Dig Dis Sci*. 2019 Jan; 64(1):213-223. doi: 10.1007/s10620-018-5033-4. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29572616. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29572616/>
4. Lagier JC, Lepidi H, Raoult D, Fenollar F. Systemic Tropheryma whipplei: clinical presentation of 142 patients

- with infections diagnosed or confirmed in a reference center. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(5):337-45. doi:10.1097/MD.0b013e3181f204a8. PMID: 20827111. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20827111/>
5. Basagiannis CS, Panagoulas GS, Tentolouris N, Basoukeas S, Sambaziotis D, Ladas SD. Whipple disease. *South Med J*. 2010;103(4):353-6. doi:10.1097/SMJ.0b013e3181d3949c. PMID: 20224490.
 6. Günther U, Moos V, Offenmüller G, Oelkers G, Heise W, Moter A et al. Gastrointestinal diagnosis of classical Whipple disease: clinical, endoscopic, and histopathologic features in 191 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(15):e714. doi:10.1097/MD.0000000000000714
 7. Aguiar Ferreira A, Gomes P, Curvo-Semedo L, Donato P. Whipple's disease: imaging contribution for a challenging case. *BMJ Case Rep*. 2020;13(2):e233071. doi: 10.1136/bcr-2019-233071. PMID: 32047086; PMCID: PMC7035864. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32047086/>
 8. Afshar P, Redfield DC, Higginbottom PA. Whipple's disease: a rare disease revisited. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(4):263-9. doi: 10.1007/s11894-010-0110-7. PMID: 205327
 9. Rey R M, Orozco L A, Marrugo K, López R, Pérez-Riveros E D, De la Hoz-Valle J, Sierra-Arango F. Whipple disease diagnosed by enteroscopy: first case report in Colombia of an underdiagnosed disease and literature review. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):197. doi: 10.1186/s12876-020-01302-2. PMID: 32576148; PMCID: PMC731029
 10. Mascarenhas Saraiva M, Ribeiro T, Costa Pereira T, Andrade P, Cardoso H, Macedo G. Role of enteroscopy in the diagnosis of whipple's disease. *Acta Gastroenterol Belg*. 2021;84(4):669-71. doi: 10.51821/84.4.020. PMID: 34965051
 11. Durand DV, Lecomte C, Cathébras P, Rousset H, Godeau P. Whipple disease. Clinical review of 52 cases. The SNFMI Research Group on Whipple Disease. Société Nationale Française de Médecine Interne. *Medicine (Baltimore)*. 1997;76(3):170-84. doi: 10.1097/00005792-199705000-00003. PMID: 9193452. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9193452/>.

Recebido: 07.12.2022

Aceito: 14.07.2023