

# DOENÇA DE WHIPPLE COM COMPROMETIMENTO HEPÁTICO: RELATO DE CASO

## *Autores*

Isabelle Pinto Peruzzi<sup>1</sup>  
Elaine Akemy Umehara<sup>1</sup>  
Liliana Andrade Chebli<sup>2</sup>  
Simone Santos Ribeiro<sup>2</sup>  
Sônia A. Pinheiro Nunes<sup>2</sup>  
Júlio Maria Fonseca Chebli<sup>3</sup>  
Aécio Flávio Meirelles de Souza<sup>3</sup>  
Pedro Duarte Gaburri<sup>3</sup>  
Lincoln Eduardo Villela Vieira de Castro Ferreira<sup>4</sup>  
Raimunda Violante Campos de Assis<sup>5</sup>  
Elvira Bertges Fávero<sup>6</sup>

## RESUMO

*Neste relato apresenta-se um caso de Doença de Whipple (DW) em um paciente com sintomas de diarreia crônica, perda de peso e poliartralgia, com acometimento hepático e pulmonar. O diagnóstico de DW foi confirmado por endoscopia digestiva alta com biópsia duodenal, e o comprometimento hepático por biópsia hepática percutânea com achado de granulomas e estruturas PAS positivas. Penicilina G cristalina seguida de Sulfametoxazol / Trimetoprima foi a terapêutica instituída e observamos significativa melhora clínica e praticamente normalização das enzimas colestáticas após 30 dias de tratamento. Salientamos a importância de incluir a DW no diagnóstico diferencial de todos os pacientes que apresentem as manifestações cardinais da doença (dor abdominal, diarreia crônica, artralgia e perda de peso), uma vez que adequada terapia em tempo hábil pode prevenir complicações. Além disso, DW cursando com elevação das enzimas colestáticas deve sugerir infiltração hepática pelos bacilos causadores da doença ou a presença de granulomas reacionais.*

## UNITERMOS

*Doença de Whipple / Síndrome de má absorção / Hepatite granulomatosa*

## INTRODUÇÃO

A doença de Whipple é uma infecção crônica, sistêmica e recidivante, fatal quando não tratada, causada pelo *Tropheryma whipplei*, um bacilo gram positivo, PAS positivo, relacionado aos Actinomycetes encontrados no solo, com capacidade para ampla invasão do organismo humano<sup>1</sup>. Acomete mais freqüentemente homens brancos descendentes de europeus, em idade média de 50 anos, sugerindo uma predisposição genética para a doença<sup>2</sup>.

Caracteriza-se por uma síndrome de má-absorção causada pela in-

tensa colonização do trato intestinal, além do sistema linfocelular, SNC, coração, pulmões, rins, medula óssea, pele e sinóvia, tendo como característica sine qua non o acúmulo de macrófagos na lâmina própria com material intracelular intensamente PAS positivo, rico em remanescimentos da parede celular bacteriana<sup>3</sup>. Geralmente o organismo não desenvolve nenhuma resposta eficaz contra as células hospedeiras, permitindo uma infecção maciça.

As principais manifestações clínicas são: artralgia, perda de peso, diarreia crônica e dor abdominal. A utilização de antibioticoterapia adequada tornou a doença, primariamente fatal, passível de tratamento, com conseqüente melhora clínica.

Relatamos a seguir um caso de um paciente com doença de Whipple com comprometimento hepático, que, após 30 dias de antibioticoterapia específica, apresentou ganho de peso, redução da artralgia, normalização do hábito intestinal e das alterações das enzimas hepáticas.

## RELATO DE CASO

Paciente JD.T, 54 anos, branco, masculino, residente no Rio de Janeiro. Relata que há 8 meses iniciou quadro de diarreia aquosa (6 exonerações ao dia), com fezes amareladas, de odor fétido, sem restos alimentares, sangue, muco ou pus, associada a poliartralgia e emagrecimento importante (15 Kg em 8 meses). Negava dor abdominal, náuseas, vômitos e febre. Refere-se ainda a antecedente de crise convulsiva há aproximadamente 3 meses, sem etiologia definida, sendo necessário o uso de fenobarbital. Nega uso de bebidas alcoólicas.

Exame físico: Estado geral regular, desnutrido, hipocorado, hemodinamicamente estável, murmúrio vesicular diminuído em base de hemitórax direito, abdômen doloroso à palpação de região periumbilical, hepatimetria de 16 cm em linha hemiclavicular direita, hepatomegalia indolor à palpação, fígado com bordas finas e consistência discretamente aumentada, ausência de adenomegalias palpáveis, edema perimaleolar discreto.

Achados laboratoriais: Hb 10,3 g % FA 705 U/l (n. até 100) GGT 469 U/l (n. até 45) TGO 19 U/l (n. até 40) TGP 23 U/l (n. até 40) Atividade de protrombina 50,9% Albumina 3,3 g/dL (n. 3,5 – 5,0). Pesquisa de gordura fecal francamente positiva pelo método de Sudan III. HbsAg, anti HCV e anti HIV negativos. Rx de Tórax: Condensação linear na base direita e espessamento pleural à direita.

Endoscopia digestiva alta (EDA): Duodenite erosiva e microulcerada intensa. Realizadas biópsias de segunda porção duodenal. O estudo histopatológico evidenciou mucosa com lâmina própria infiltrada por macrófagos vacuolizados e coloração PAS fortemente positiva. Pesquisa de fungos e baar negativos. (Figura 1)

TC abdominal: Fígado discretamente aumentado de tamanho e ascite discreta.

Biópsia hepática: Presença de granulomas não caseosos, com pesquisa de fungos e baar negativos. Raras estruturas arredondadas PAS positivas. (Figura 2)

1 – Acadêmicas de Medicina da UFJF.

2 – Residentes do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário da UFJF.

3 – Professores Adjuntos da Disciplina de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da UFJF.

4 – Médico do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário da UFJF.

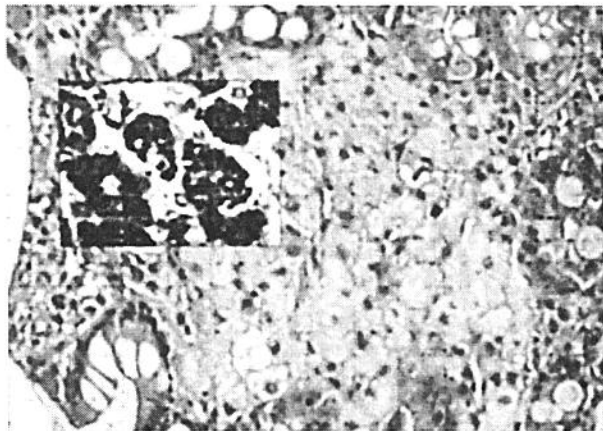
5 – Professora Adjunta da Disciplina de Patologia da Faculdade de Medicina da UFJF.

6 – Residente do Serviço de Patologia do Hospital Universitário da UFJF.

Evolução: Após 30 dias de tratamento com antibioticoterapia específica (Penicilina G cristalina seguida de Sulfametoxazol / Trimetoprima), houve significativa melhora clínica com normalização do hábito intestinal, ganho de peso, redução do edema e da artralgia e praticamente normalização da FA e GGT. O paciente permanece em acompanhamento clínico. Encontra-se assintomático, em uso de Sulfametoxazol / Trimetoprima

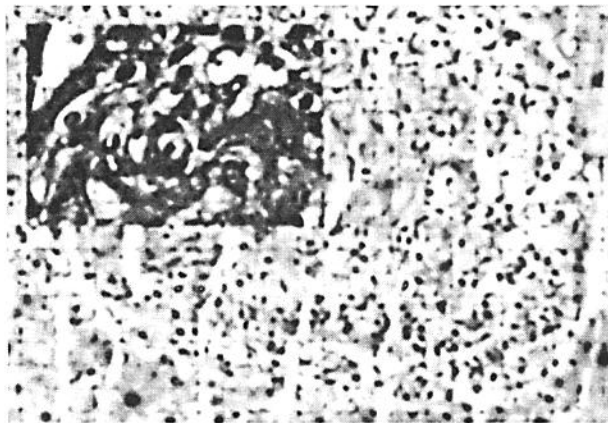
#### Figura 1

Mucosa duodenal com lâmina própria infiltrada por macrófagos vacuolizados. No destaque, coloração pelo PAS positiva. Pesquisa de fungos e baar negativas



#### FIGURA 2

Granulomas hepáticos com pesquisa de fungos e baar negativos. No destaque, raras estruturas arredondadas PAS positivas.



#### DISCUSSÃO

A doença de Whipple é uma infecção sistêmica que envolve mais freqüentemente o trato intestinal, o sistema linforeticular e o SNC e, com menos freqüência, o endotélio capilar, coração, pulmões, sinóvia, rins, medula óssea, pele e fígado. Neste último caso, de ocorrência incomum, a doença pode manifestar-se pela presença de hepatomegalia, elevação das provas coleostáticas e por hepatite granulomatosa ou presença de macrófagos PAS positivos na biópsia hepática.

O agente etiológico, *Tropheryma whipplei*, é um bacilo gram positivo, PAS positivo, em forma de haste, com membrana citoplasmática trilamellar rica em proteínas essenciais à invasão e interação com o hospedeiro, e parede celular, intimamente relacionado aos Actinomyces encontrados no solo, o que justifica a incidência mais elevada em fazendeiros. Prolifera em células fagocíticas e não fagocíticas

ou em meio extracelular, em íntimo contato com fibroblastos<sup>4,5</sup>, e pode ser isolado das fezes de indivíduos doentes, de placas dentárias, saliva, LCR e outros meios. Foi identificado em 1992, pela técnica de PCR a partir de pequenas seqüências de DNA (primers) codificando o RNA ribossomal 16S, comum às eubactérias, como uma bactéria encontrada na lâmina própria do intestino e no tecido linfático de pacientes com doença de Whipple<sup>1</sup>. Em 2000 foi isolado do LCR de uma paciente com história de emagrecimento severo há 2 anos e DW diagnosticada por histologia intestinal e técnica de PCR, tratada com Penicilina e Estreptomicina por 2 semanas, Cotrimoxazole por 1 ano e há 1 ano sem tratamento. Foi então propagado em meio de cultura com fibroblastos humanos, permitindo o estudo do genoma bacteriano, que revelou-se surpreendentemente pequeno, com 784 seqüências de aminoácidos e genes responsáveis pela patogenia, metabolismo energético, síntese de proteínas de transporte, de membrana e reguladoras, degradação de micro e macromoléculas, além de alguns genes de função desconhecida e 1 pseudogene<sup>6</sup>. Notou-se ausência de genes determinantes da biossíntese de alguns aminoácidos (arginina, triptofano, histidina) e deficiência na habilidade de produção de outros (glicina, serina, leucina, cisteína), tornando a bactéria dependente de fontes externas, com proliferação restrita ao hospedeiro humano ou a ambientes microbiológicos artificiais enriquecidos com fatores de crescimento específicos<sup>6</sup>.

A patogenia ainda não foi definida mas a invasão dos bacilos é difusa pelo organismo humano. Porém, nenhum sítio de infecção apresenta resposta inflamatória eficaz contra o microorganismo, ou seja, o organismo não exerce efeito citotóxico sobre as células hospedeiras. Sendo assim, torna-se a deficiência imunológica celular do hospedeiro um fator predisponente para a infecção, além da grande variabilidade genética de proteínas de membrana contribuir para que a bactéria escape do sistema imune do hospedeiro<sup>4</sup>. Secundariamente, tem-se uma deficiência na regulação do sistema imune induzida pela bactéria<sup>7</sup>, facilitando seu acúmulo no trato intestinal do hospedeiro e resultando numa importante síndrome disabsortiva de nutrientes com conseqüente perda de peso e diarreia crônica. No entanto, não se observa maior suscetibilidade a infecções oportunistas e doenças malignas, fator importante para o diagnóstico diferencial com a AIDS.

As manifestações clínicas mais comuns são artralgia, dor abdominal, perda de peso e diarreia crônica<sup>2</sup>, sendo que a artralgia migratória não deformante pode preceder os demais sintomas em muitos anos. Menos freqüentemente, podem coexistir febre, calafrios, dispnéia, hiperpigmentação cutânea e manifestações do SNC, tais como crises convulsivas, demência e disfunções cognitivas nos estágios mais tardios da doença<sup>2</sup>. São sinais patognomônicos, encontrados em cerca de 20 % dos pacientes com infecção do SNC, a miórritmia oculomastigatória (convergência rítmica dos olhos e contrações dos músculos mastigatórios), a miórritmia oculo-facial-esqueleto<sup>2,8</sup> e paralisia do olhar conjugado. Os acometimentos cardíaco e pleuropulmonar manifestam-se, respectivamente, por endocardite ou pericardite e derrame pleural<sup>2,9,10</sup>.

Por ser uma doença relativamente rara, o diagnóstico torna-se difícil, devendo-se considerá-la sempre que o paciente apresentar os 4 principais sintomas já citados. Hipertireoidismo, doenças do tecido conjuntivo, alcoolismo, AIDS e doença inflamatória intestinal com poliartalgia migratória devem ser excluídos. No entanto, febre de origem obscura, serosite crônica, doença progressiva do SNC, poliartalgia migratória, linfadenopatia generalizada, anemia ferropriva e hipoalbuminemia devem fomentar as suspeitas de doença de Whipple. O diagnóstico definitivo depende da realização de biópsia do intestino delgado<sup>2,8</sup> e da coloração pelo PAS, verificando-se material intensamente PAS positivo na lâmina própria e atrofia de vilosidades. Diante de biópsia inconclusiva, deve-se pesquisar a presença de *Tropheryma whipplei* por microscopia eletrônica, sendo desnecessário o emprego da técnica de PCR para confirmar o diagnóstico<sup>11,12</sup>, uma vez que os resultados falso-positivos são bastante freqüentes em pacientes com a bactéria, porém, que não apresentam a doença. É nesse contexto que o recente estudo do genoma bacteriano insere-se, numa tentativa de aprimorar os meios diagnósticos, tornando-os mais sensíveis e diminuindo os casos subdiagnosticados que ainda resultam em fatalidade<sup>6</sup>.

O tratamento envolve antibioticoterapia adequada por tempo prolongado, objetivando-se a total erradicação do microorganismo, uma vez que a doença é altamente recidivante<sup>2</sup>. O esquema de tratamento mais eficaz utilizado hoje consiste no emprego de Penicilina procaina asso-

ciada à Estreptomicina parenteral, seguido de Sulfametoxazol / Trimetoprima oral por 1 ano. Nos pacientes alérgicos à sulfá, o tratamento de manutenção pode ser realizado com Doxiciclina ou Cefixima. Em pacientes com acometimento do SNC, cuja incidência vem aumentando, é comum a recidiva da doença após infecções primárias em que não se obteve a erradicação completa do microorganismo<sup>2</sup>. Portanto, o uso de drogas EV de grande concentração no LCR, como a Ceftriaxona (2 g/dia EV por 15 dias), no tratamento inicial, torna-se necessário para evitar as recidivas<sup>13</sup>. Discute-se hoje a possibilidade de associação do gama-interferon humano recombinante no tratamento de pacientes com infecção do SNC ou com doença recidivante<sup>14</sup>.

A resposta ao tratamento é verificada pela realização de hematócritos seriados, ganho de peso corporal e melhora dos sintomas. Seguimento endoscópico e biópsia de intestino delgado não são necessários, uma vez que microorganismos mortos mantêm-se corados por PAS mesmo após a resolução clínica da doença.

As recidivas atingem cerca de 17 a 35 % dos pacientes<sup>2,15</sup> e significam a erradicação incompleta da bactéria na infecção primária. O tratamento, então, consiste na utilização de Penicilina procaína e Estreptomicina, seguida de Cefixima (400 mg, 2 vezes ao dia) ou Doxiciclina (100 mg, 2 vezes ao dia) por 1 ano, podendo ser necessário o uso crônico de Ceftriaxona EV para controle dos sintomas neurológicos em pacientes com acometimento do SNC<sup>16</sup>.

◆◆◆

## SUMMARY

### WHIPPLE'S DISEASE WITH LIVER INVOLVEMENT

*This is a case report of Whipple's disease presenting with chronic diarrhea, loss of weight and polyarthralgia. The liver and the lung were affected. The diagnosis of Whipple's disease was confirmed by upper gastrointestinal endoscopy with biopsies of the small intestine, with percutaneous biopsies of the liver demonstrating granulomas and some PAS-positive structures. Crystallin penicillin followed by cotrimoxazole was the treatment and we observed that the patient was significantly better and the enzymes had returned to normal levels just thirty days later. Whipple's disease should always be remembered as one of the possible diagnosis for a patient with the main manifestations of this disease (abdominal pain, chronic diarrhea, arthralgia and loss of weight) because only the correct therapy at the correct time can prevent complications. Finally, a rise in cholestatic enzymes in patients with Whipple's disease should suggest liver infiltration by the causative bacillus, or the presence of reactive granulomas.*

## KEY WORDS

*Whipple's Disease / Malabsorption Syndrome / Granulomatous hepatitis*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - RELMAN D, SCHMIDT T, MACDERMOTT R, FALKOW S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med*, 327:293-301, 1992.
- 2 - DURAND DV, LECOMTE C, CATHEBRAS P, et al. Whipple's disease. Clinical review of 52 cases. The SNFMI Research Group on Whipple's disease. *Medicine (Baltimore)*, 76:170-184, 1997.
- 3 - Black-Schaffer, B. Tinctoral demonstration of glycoprotein in Whipple's disease. *Proc Soc Exp Biol Med*, 72:225, 1949.
- 4 - MAIWALD M, DITTON HJ, VON HERBAY A, RAINEY FA, STACKEBRANDT E. Reassessment of the phylogenetic position of the bacterium associated with Whipple's disease and determination of the 16S-23S ribosomal intergenic spacer sequence. *Int J Syst Bacteriol*, 46:1078-1082, 1996.
- 5 - RAOULT D, BIRG ML, LA SCOLA B, et al. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med*, 342:620-625, 2000.
- 6 - Bentley SD, Maiwald M, Murphy LD, et al. Sequencing and analysis of the genome of the Whipple's disease bacterium *Tropheryma whippelii*. *Lancet*, 361:637-644, 2003.
- 7 - ECTORS NL, GEBOES KJ, DE VOS RM, et al. Whipple's disease; A histological, immunocytochemical, and electron microscopic study of the small intestinal epithelium. *J Pathol*, 172:73-79, 1994.
- 8 - LOUIS ED, LYNCH T, KAUFFMAN P, et al. Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. *Ann Neurol*, 40:561-568, 1996.
- 9 - ELKINS C, SHUMAN TA, PIROLO JS. Cardiac Whipple's disease without digestive symptoms. *Ann Thorac Surg*, 67:250-251, 1999.
- 10 - RIEMER H, HAINZ R, STAIN C, et al. Severe pulmonary hypertension reversed by antibiotics in a patient with Whipple's disease. *Thorax*, 52:1014-1015, 1997.
- 11 - RAMZAN NN, LOFTUS E JR, BURGART LJ, et al. Diagnosis and monitoring of Whipple disease by polymerase chain reaction. *Ann Intern Med*, 126:520-527, 1997.
- 12 - VON HERBAY A, DITTON HJ. Diagnostic application of a polymerase chain reaction assay for Whipple's disease bacterium to intestinal biopsies. *Gastroenterology*, 110:1735-1743, 1996.
- 13 - SCHNEIDER PJ, REISINGER EC, BERGER T, et al. Treatment guidelines in central nervous system Whipple's disease. *Ann Neurol*, 41:561-562, 1997.
- 14 - SCHNEIDER T, STALLMACH A, VON HERBAY A, et al. Treatment of refractory Whipple disease with interferon gamma. *Ann Intern Med*, 129:875-877, 1998.
- 15 - FLEMING JL, WEISNER RH, SHORTER RG. Whipple's disease: clinical, biochemical, and histopathologic features and assessment of treatment in 29 patients. *Mayo Clin Proc*, 63:539-551, 1998.
- 16 - LOUIS ED, LYNCH T, FAHN S, ODEL J. Treatment guidelines in central nervous system Whipple's disease. *Ann Neurol*, 41:562-563, 1997.