Doença de Whipple
Caso clínico com expressão neurológica predominante

Whipple´s disease with neurological manifestations

Fátima Rodrigues, João Estevens, Carlos Sanchez, MAria José Grade, Edmeia Monteiro, Luísa Arez

Resumo

Os autores apresentam um caso de Doença de Whipple com atingimento primário do Sistema Nervoso Central (SNC) numa mulher de 69 anos, internada por alterações do movimento (ataxia e paresia dos membros inferiores) e alterações cognitivas (depressão, alterações do comportamento e personalidade).

A presença de pelo menos um dos critérios propostos por Louis *et al*, revelaria estarmos perante uma doença de Whipple que, neste caso, foi a positividade na análise por *Polimerase Chain Reaction* (*PCR*) do líquido cefaloraquídio (LCR).

Actualmente está medicada com Cotrimoxazol (800 mg de sulfametoxazol e 160 mg de trimetoprim), 2 id. O tratamento realizado ocasionou uma melhoria acentuada do quadro.

Por se tratar de uma doença potencialmente tratável, é de extrema importância realizar o rastreio desta patologia, sobretudo em doentes com quadros neurológicos, muitas vezes atípicos ou sem diagnóstico definido.

Palavras chave: Doença de Whipple, SNC, *Tropheryma Whippeli*

Abstract

The authors present a study case of Whipple´s disease affecting primarily the CNS in a 69 years old woman, who was admitted because of movement changes (ataxia and lower limbs paresis) and cognitive changes (depression, behaviour and personality changes).

The presence of at least one of the criteria proposed by Louis et al. in 1996 revealed the presence of Whipple´s disease, which was the positive result in the cerebrospinal fluid (CSF) by Polymerase Chain Reaction (PCR).

At present the patient is undergoing treatment with Co-trimoxazole (800 mg of sulfamethoxazole and 160 mg of trimethoprim), 2 id. The treatment improved considerably the patient´s condition.

Because this disease is potentially treatable, it is extremely important to trace this pathology, especially in patients with atypical neurological problems or without a correct diagnosis.

Key words: Whipple Disease, CNS, Tropheryma Whippeli

INTRODUÇÃO

A doença de Whipple (DW) foi descrita pela primeira vez, em 1907, por George Hoyt Whipple, que na altura a apelidou de "lipodistrofia intestinal", por suspeitar tratar-se de uma doença do metabolismo lipídico e cujo quadro clínico era caracterizado por febre, artralgias, diarreia, emagrecimento, dores abdominais, anemia grave, hiperpigmentação cutânea, hipotensão e tosse.[1] Actualmente sabe-se que as manifestações extraintestinais são frequentes (sobretudo a artropatia e os sintomas constitucionais – emagrecimento em 2/3 dos casos)[2] e podem preceder as manifestações gastrointestinais ou sistémicas em muitos anos. O envolvimento de outros sistemas podem ocorrer segundo a seguinte ordem de frequência: sistema nervoso central (afectado em 43% dos casos de forma secundária e em 5% dos casos de forma isolada ou primária),[3] cardiovascular, mucocutâneo, pleuropulmonar e oftalmológico.[2]

Embora George H Whipple já suspeitasse que o agente etiológico fosse uma bactéria, apenas em 1961, com o advento da microscopia electrónica, foi possível confirmar a sua correlação com um agente etiológico bacteriano,[4] descrito como estruturas trilaminares na mucosa e nos macrófagos intestinais, que corresponderiam aos macrófagos gigantes contendo inclusões semelhantes a corpos baciliformes, positivos para a coloração com ácido periódico de Schiff (PAS) observados na microscopia óptica, o que revelava uma natureza glicoproteica e não de lípidos, como Whipple suspeitou inicialmente.[5] Em 1991, com a

Serviço de Medicina 1 do Centro Hospitalar do Barlavento Algarvio, Portimão.

Recebido para publicação a 27.10.11

Aceite para publicação a 22.09.12

utilização de técnicas moleculares, classificou-se o agente etiológico; um actinomiceto gram-positivo diastase resistente *Tropheryma Whipplei*.[6]

A DW é uma patologia rara cuja incidência real é desconhecida, mas as estimativas apontam para 12 novos casos por ano a nível mundial[7], com uma maior prevalência nos agricultores (o que pode ser explicado pelo agente etiológico ser encontrado no solo, para além da água contaminada pelo esgoto e na saliva de indivíduos saudáveis, embora não haja evidência de transmissão interpessoal).[3,7] Afecta maioritariamente homens (80%),[2,7] caucasianos, residentes na Europa ou América do Norte e não há evidências de transmissão familiar. A idade média é de 49,1 anos, embora estejam descritos na literatura casos dos 3 meses aos 83 anos[2,8]. É de natureza sistémica, confirmada pela sua presença não só nas biópsias do intestino delgado, bem como de outros tecidos e líquidos (pericárdico, endocárdico, ganglios linfáticos, líquido sinovial, pulmão, cérebro e meninges).[8]

A patogenia da doença é desconhecida.[9]

Aproximadamente 26% dos doentes apresentam o antigénio de histocompatibilidade classe I, HLA B27, o que poderia apontar para tolerância imunológica e/ou imunodeficiência celular.[10]

O tratamento realizado atempadamente ocasiona uma melhoria clínica e laboratorial em grande parte dos doentes, à excepção das alterações neurológicas, que são de difícil reversão.[10] No entanto, ainda não existe um consenso quanto à duração do tratamento e tipo de antibiótico mais indicado. Actualmente alguns autores[9,10] recomendam a utilização de um antibiótico que ultrapasse a barreira hematoencefálica durante pelo menos 1 ano (até que a *PCR* do LCR e no duodeno sejam negativas). O tratamento de primeira linha consiste no cotrimoxazol (800 mg de sulfametoxazol e 160 mg de trimetoprim), *per os*, duas vezes/dia, durante pelo menos 1 ano[9-10]. Nos doentes em estado grave ou com atingimento do SNC deve ser administrada ceftriaxona 2gr/dia EV durante 15 dias antes de iniciar a terapêutica oral.[10] As recidivas ocorrem com maior frequência em doentes com acometimento do SNC e nos quais se utilizou apenas um tipo de antibiótico ou antibióticos que não ultrapassam a barreira hematoencefálica (por exemplo, as tetraciclinas e as penicilinas orais). O tratamento sintomático das complicações como as mioclonias, a miorritmia oculomastigatória (MOM) e a miorritmia oculofacioesquelética (MOE) pode ser efectuado com valproato de sódio, clonazepam ou piracetam.

Devido à tendência para recidivas, o seguimento destes doentes deve ser realizado por um período mínimo de 10 anos.[11]

CASO CLÍNICO

Doente de 69 anos, raça caucasiana, reformada, natural e residente em Armação de Pera que em janeiro de 2009 inicia um quadro caracterizado por ataxia com alteração progressiva da marcha (necessidade de apoio bilateral), paresia dos membros inferiores, lentidão motora, tremor nas mãos e alterações psiquiátricas (depressão major e alucinações mistas). Em Agosto do mesmo ano a doente é observada pela psiquiatria por apresentar um quadro depressivo grave com ideias de ruína e morte e alucinações mistas, tendo sido medicada, sem melhoria, com antidepressivos e haloperidol. Como não se registaram melhorias, a doente acabou por ser admitida no Serviço de Neurologia. Refira-se que a doente negava febre e sintomas do foro digestivo, assim como qualquer outra sintomatologia decorrente de outros órgãos ou sistemas.

Objectivamente, apresentava-se consciente, desorientada no espaço e no tempo, discurso incompreensível pela dificuldade de articulação e fuga de idéias. Ideação delirante de culpa e ruína. Apresentava pele e mucosas coradas e hidratadas, com parâmetros vitais normais. À entrada, o *Minimental State* (*MMSE*) era impossível de realizar.

Não apresentava adenopatias periféricas palpáveis nem sinais de ingurgitamento das jugulares.

Sem sinais meníngeos nem rigidez da nuca. Pupilas simétricas e reactivas. Sem nistagmo.

A auscultação cardio-pulmonar não apresentava alterações, assim como o exame abdominal.

Membros: Sem rigidez significativa. Ataxia e paresia dos membros inferiores. Conseguia estática com apoio bilateral. Não apresentava edemas periféricos, nem sinais de trombose venosa profunda.

Os antecedentes pessoais e familiares não eram relevantes.

Verificou-se um agravamento clínico progressivo e a doente desenvolveu rigidez dos 4 membros, com predomínio de posição fetal mas sem mioclonias e posteriormente *delirium*, deterioração cognitiva e sinais piramidais e extra-piramidais.

As alterações analíticas encontradas à entrada eram: Anemia hipocrómica microcítica (hemoglobina de 8.5 g/dL), linfopenia, trombocitose (439000

µL), Gama GT de 71 U/L (valor de referência de 7-32 U/L) com restante função hepática normal. A Velocidade de Sedimentação era normal (19 mm/1ªh). O ionograma apresentava hiponatremia (129 mmol/L), hipercaliémia (5.38 mmol/L), hipoclorémia (93.9 mmol/L) e aumento da proteína C reactiva (23.1 mg/dL). A albumina, estava dentro dos valores normais. Os restantes parâmetros eram normais. As hemoculturas foram negativas. O colesterol, estava aumentado (colesterol total 219 mg/dl, triglicéridos 166 mg/dl). Dos marcadores tumorais, é de destacar o aumento do CA 19.9 (47.41 U/mL, valores de referência 0-37 U/mL) e do NSE (19.1 ng/mL, com valores de referência <17 ng/mL), com CEA, CA 125, alfafetoproteína, Cyfra 21.1, CA 15.3, anticorpos antineuronais e β-2 microglobulina negativas. SACE (enzima conversão da angiotensina) normal, imunoquímica, proteinograma electroforético e autoimunidade normais, à excepção do anticorpo anti-tiroglobulina que estava aumentada (132.3 Ul/ml – valores de referência de 0-115 Ul/ml). A proteína 14-3-3 era negativa. tpHA, RPR, VDRL, HIV1e 2 foram igualmente negativas.

Durante o internamento realizou-se TC abdominal que revelou realce acentuado do contraste ev na parede do intestino delgado, particularmente do íleon *(Fig. 1)*.

O EEG revelou traçado com lentificação grave da actividade cerebral mas sem alterações paroxísticas.

A Ressonância Magnética, realizada a 26 de Agosto,

FIG. 1

revelou sequelas de lesões isquémicas da substância branca profunda com moderada ventriculomegalia, sem evidência de edema intersticial nem fluxos ao nível do III ou IV ventrículos. Normal dinâmica do LCR.

Em Outubro, realizou-se punção lombar e o resultado da *PCR* era positivo para *Tropheryma Whipplei*. Também foi pesquisada a presença de *Mycobacterium tuberculosis* e *Borrelia burgdorferi* sendo ambas negativas.

Neste caso foi realizada endoscopia digestiva alta com biopsia do jejuno e DIII. O relatório do exame apontava apenas as seguintes alterações: "ponteado esbranquiçado desde o bulbo distal até ao limite de progressão (jejuno)" *(Fig. 2)*. As biopsias eram negativas.

Perante o estudo complementar realizado, o diagnóstico atribuído à doente foi o de Doença de Whipple. Iniciou terapêutica com ceftriaxone 2 gr/dia, por via

FIG. 2

endovenosa, durante 15 dias e cotrimoxazol (800 mg de sulfametoxazol e 160 mg de trimetoprim), *per os*, 2 vezes por dia, com melhoria clínica, recuperando do estado comatoso e da posição fetal, conseguindo dar alguns passos com apoio e estabelecer diálogo.

A doente teve alta em Dezembro de 2009, transferida para unidade de cuidados continuados de longa duração, com indicação de manter terapêutica durante 2 anos.

DISCUSSÃO

A doença de Whipple é uma patologia multissistémica rara (foram descritos menos de 1000 casos nos últimos 90 anos). A sua manifestação sob a forma de envolvimento de forma isolada ou primária do sistema nervoso central é ainda mais rara (5% dos casos).[3]

Concordantemente com os estudos efectuados, trata-se de mais um caso em meio rural, sem evidência de transmissão familiar.

O diagnóstico desta doença é um desafio para o médico, uma vez que o envolvimento cardíaco e do SNC é muitas vezes subclínico e ainda, por se tratar de uma doença com inúmeros diagnósticos diferenciais, tais como as encefalopatias, algumas encefalites, doenças desmielinizantes, a maior parte das vasculites do SNC, doenças granulomatosas (sarcoidose), infecções crónicas do SNC (infecções por bactérias atípicas, tuberculose e VIH), a fase inicial da doença de Alzheimer e se existirem movimentos associados, a doença de Creutzfeldt-Jacob. Entre nós também não nos podemos esquecer da doença de Machado-Joseph que cursa com perturbação da motilidade ocular. É de referir que, mesmo a nível histológico, pode gerar alguma confusão com outras patologias que também apresentam macrófagos PAS-positivos, tal como as infecções por *Mycobacterium avium-intracellulare, Bacillus cereus e Rhodococus equi*.

As manifestações neurológicas mais frequentes são as alterações cognitivas em 71% dos casos (perda de memória, declínio cognitivo, depressão, síndroma confusional, alterações do comportamento e da personalidade), distúrbios dos movimentos oculares (oftalmoplegia do tipo supranuclear em 51% dos casos), alterações do movimento (25% dos casos são mioclonias focais ou segmentares dos membros ou músculos faciais, 20% são casos de ataxia associadas a alterações cerebelosas, mas apenas em 20% dos casos ocorrem as alterações patognomónicas da DW que são a MOM e a MOE. A MOM é caracterizada por contracção involuntária rítmica dos músculos da mastigação síncrona com oscilações pendulares convergentes-divergentes dos olhos. A MOE também é caracterizada pelo mesmo tipo de movimentos, embora sejam dos músculos da face e dos membros) e ainda as alterações hipotalâmicas (em 31 % dos casos compostas por hiperfagia, polidipsia e disrupção do padrão de sono)[3,4]. A tríade neurológica muito sugestiva de DW, presente em 10% dos casos,[4] é composta por demência, oftalmoplegia e mioclonias. Para além destas manifestações, podemos ainda encontrar, com menor frequência, convulsões, alterações neurológicas focais (envolvimento dos pares cranianos), encefalopatia de Wernicke, alterações da linguagem, síndrome meníngea, alterações cerebelosas, alterações neurológicas mimetizando AVC e mielopatia. Neste caso, as alterações foram caracterizadas por depressão (ideação delirante de culpa e ruína), alterações do comportamento, da personalidade, ataxia e paresia dos membros inferiores.

As alterações laboratoriais de DW são inespecíficas, podendo revelar em alguns casos presença de anemia hipocrómica ou normocítica, linfopenia, eosinofilia, trombocitose, velocidade de sedimentação elevada, aumento das proteínas de fase aguda (como a proteína C reactiva), hipoalbuminemia, carência de ferro, alterações da função hepática e alterações hidroelectrolíticas.[5,6] Nestes doentes encontramos frequentemente redução da absorção da xilose, baixos níveis sanguíneos de carotenos, de colesterol e esteatorreia.[7] O EEG também é inespecífico, embora possa apresentar actividade inespecífica de ondas lentas. A TAC e a RM cerebral podem ser normais ou demonstrar atrofia cerebral, lesões da substância branca, lesões anelares captantes de contraste, lesões ocupando espaço com captação de contraste e hidrocefalia.[8] Neste caso, as alterações encontradas, concordantes com eventual DW, eram: anemia hipocrómica, linfopenia, trombocitose, Gama GT aumentada com restante função hepática normal, hiponatremia, hipercaliemia, hipocloremia e aumento da protéina C reactiva. A albumina, estava dentro dos valores normais. O restante hemograma e a bioquímica estavam normais. O EEG revelou traçado com lentificação grave da actividade cerebral mas sem alterações paroxísticas.

Foi realizado o despiste da doença de Creutzfeldt-Jakob com a pesquisa da proteína 14-3-3 no líquor. A presença de *Mycobacterium tuberculosis* e da *Borrelia burgdorferi* no líquor também foram pesquisadas e ambas eram negativas. A SIDA e a sarcoidose também foram descartadas. A doença de Machado-Joseph, neste caso, eventualmente do tipo 4 (surge na 6ª. ou 7ª. década, com movimentos parkinsónicos) foi descartada pelos antecedentes familiares (ausência de ataxia na família), pela ausência clínica de perturbação da motilidade ocular e ausência de contexto epidemiológico (mais frequente em Açorianos).

Os critérios diagnósticos definitivos de DW do SNC, propostos por Louis *et al*[9] são a presença de pelo menos uma das seguintes alterações: MOM ou MOE, biopsia positiva e/ou análise *PCR* positiva. Os critérios de diagnóstico de provável DW só no SNC incluem a presença de pelo menos um sinal/sintoma sistémico (febre de origem indeterminada, sintomas gastrointestinais, artralgias, linfadenopatia e suores nocturnos) associados a pelo menos um sinal neu-

rológico (oftalmoplegia supranuclear, mioclonias, demência e sintomas hipotalâmicos). Neste caso, o diagnóstico definitivo foi realizado através da análise quantitativa com *PCR* que revelou a positividade para *T. whipplei* – não quantificada pelo laboratório, embora o *cutt-off* proposto seja de 10^2 a 10^5 cópias de ADN da bactéria.[10]

O tratamento realizado estava de acordo com as recomendações e consistiu num ciclo de 15 dias com ceftriaxone 2 gr/dia, por via endovenosa, associado ao cotrimoxazol (800 mg de sulfametoxazol e 160 mg de trimetoprim), per os, 2 vezes por dia. O cotrimoxazol é um antibiótico que ultrapassa a Barreira Hematoencefalica, atinge os receptores dos leucócitos e é eficaz após administração per os, por períodos prolongados. Após o tratamento ocorreu alguma melhoria clínica, com recuperação do estado comatoso. O MMSE a saída era de 2.

O *follow-up*, deve ser realizado durante pelo menos 10 anos, uma vez que as recidivas são frequentes e podem ocorrer em média após 4,2 anos.[11] No caso de existirem manifestações neurológicas, é recomendado o doseamento por *PCR* do micro-organismo no LCR e só se deve suspender o tratamento quando este doseamento for negativo. ■

Bibliografia

1. Whipple, GH. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal mesenteric lymphatic tissues. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1907;18: 382-391.

2. Durand, DV et al. Whipple Disease. Clinical review of 52 cases. The SNFMI Research Group on Whipple Disease. *Societe Nationale Francaise de Medicine Interne.* 1997; 76: 170-184.

3. Anderson, M. Neurology of Whipple´s disease. *J Neurol Neurosurg Phychiatry*. 2000; 68:2-5.

4. Thomas, M e Didier, R. Whipple´s disease seminar on. *Lancet*. 2003; 361:239-246.

5. Marth, T e Raoult, D. Whipple´s disease - Seminar. *Lancet*. 2003; 361:239-246.

6. Flemmer, MC e Flenner, RW. Current Insights in Whipple´s disease. *Current Treat Options Gastroenterol.* 2003; 6 :13-16.

7. Carneiro, AC et al. Whipple´s disease - a challenging diagnosis. *Acta Med Port*. 2004; 17: 481-486.

8. Kremer, S et al. Diffuse Lesions in the CNS revealed by MR Imaging in a Case of Whipple Disease. *Am J Neuroradiol.* 2001; 22 :493-495.

9. Silva, M, et al. Whipple´s disease - a clinical case. *Rev Port de Med Int*. 2002; 9: 87-91.

10. Dutly, F, Altwegg, M. Whipple´s Disease and "Tropheryma whippelii. *Clin microbiol Rev.* 2001 ;561-583.

11. Stamboulis, E, Kararizou, E e Manta, P et al. Segmental myoclonus in Whipple´s disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1995; 35: 113-116.

12. La Scola, B et al. Description of Thopheryma whipplei gen.nov, sp. nov, The Whipple´s disease bacillus. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2001; 51: 1471-1479.