



Síndrome consumptiva por Doença de Whipple: um relato de caso

Wasting Syndrome in Whipple Disease: a case report

Lauro Schweitzer Sebold¹, Ricardo Stefano da Penha^{1,2}, Franciani Rodrigues da Rocha¹, Karine Kramer Fertig¹, Bernardo Martins Zonta¹, Ângelo de Faveri¹

RESUMO

Apresentamos o caso de uma paciente feminina, de 42 anos, que apresentou um quadro clínico de dor abdominal, hematoquezia e emagrecimento com 9 meses de evolução. Realizou diversas consultas médicas e exames complementares, mas todos inconclusivos. A paciente buscou consulta com hematologista devido ao mau estado geral e a uma anemia refratária ao tratamento. Diante disso, optou-se pela internação hospitalar devido à gravidade do quadro e à rapidez de instalação da síndrome consumptiva. Entre as possibilidades diagnósticas aventadas, consideraram-se síndrome paraneoplásica, HIV e doenças autoimunes. Durante a internação, foi realizado o diagnóstico de doença de Whipple através de endoscopia digestiva alta com biópsia duodenal, a qual evidenciou macrófagos espumosos corados com ácido periódico de Schiff, observados em estudo anatomopatológico, achados característicos da doença de Whipple. Após confirmação diagnóstica, iniciou-se tratamento com Ceftriaxona 1g a cada 12 horas por quatorze dias, seguido de sulfametoxazol-trimetoprima 800/160mg a cada 12 horas por 365 dias com excelente resposta terapêutica, tendo ganho ponderal e melhora dos demais sintomas.

Descritores: Doença de Whipple. Tropheryma whippelii. Síndrome consumptiva. Anemia refratária.

ABSTRACT

We report the case of a 42-year-old female patient presenting with chronic diarrhea, abdominal pain, hematochezia, and a wasting syndrome lasting nine months. Despite undergoing multiple medical consultations and diagnostic tests, the underlying cause remained unidentified. The patient sought care at a hematology clinic due to her symptoms and refractory anemia. Given her poor general condition and a strong suspicion of malignancy, hospitalization was deemed necessary. During her hospital stay, a diagnosis of Whipple's disease was established through upper gastrointestinal endoscopy with duodenal biopsy, which revealed the presence of periodic acid-Schiff (PAS)-positive foamy macrophages under microscopy. Treatment with ceftriaxone followed by sulfamethoxazole-trimethoprim led to significant recovery of her symptoms and overall health.

Keywords: Whipple Disease. Tropheryma whippelii. Wasting Syndrome. Refractory anemia.

INTRODUÇÃO

A doença de Whipple (DW) é uma patologia infecciosa rara do trato gastrointestinal, com incidência anual mundial menor que 1:1.000.000¹. Ela foi relatada

pela primeira vez em 1907 por George Hoyt Whipple, o qual descreveu um caso de síndrome disabsortiva em um paciente masculino de 36 anos com sintomas diarreicos, perda de peso, dor abdominal, adenomegalia

¹ Núcleo de Pesquisa em Ciências Médicas: investigações em saúde - NPCMed, Faculdade de Medicina, Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí - UNIDAVI.

² Médico Endoscopista do Hospital Regional Alto Vale, Rio do Sul, Brasil.

Data de submissão: 07/01/2025. **Data de aceite:** 05/02/2025.

Autor correspondente: Lauro Schweitzer Sebold. Núcleo de Pesquisa em Ciências Médicas: investigações em saúde - NPCMed, Faculdade de Medicina, Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí - UNIDAVI, Jardim América, Rio do Sul, Santa Catarina, 89160-932, Brasil.

Telefone: + 55 48 998827-4942 - E-mail: lauro.sebold@unidavi.edu.br

Conflitos de interesse: Declaramos que não há conflitos de interesse de ordem acadêmica, pessoal, comercial, política e/ou financeira, no processo de criação e publicação deste artigo.

Fonte de auxílio à pesquisa: Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - UNIDAVI sob o parecer no 6.919.207.

mesentérica e artralgia, com evolução à óbito após 5 anos do quadro. Durante a autópsia, George observou uma bactéria em forma de bastonete na mucosa intestinal e nos gânglios linfáticos do paciente e, assim, descreveu uma doença inicialmente chamada de Lipodistrofia Intestinal, hoje denominada DW em sua homenagem².

Atualmente, com o advento das técnicas de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR), a bactéria foi nomeada de *Tropheryma whipplei* (*T. Whipplei*) - do grego *trophe* que significa nutrição, e *eryma* que significa barreira, devido à má absorção intestinal³. Essa bactéria gram-positiva, apesar de possuir o intestino delgado como o principal foco de infecção, esse patógeno pode se disseminar pelos mais diversos sistemas, assim, muitos pacientes possuem pródromos extraintestinais por até 8 anos ou mesmo acometimento extraintestinal isolado⁴. Portanto, DW se trata de uma patologia com um quadro clínico inespecífico e com ampla gama de diagnósticos diferenciais, o que leva a um atraso no diagnóstico de anos há décadas e a um tratamento inapropriado⁵.

Dessa forma, esse artigo busca fazer uma descrição da investigação e manejo dessa infecção rara através de um relato de uma paciente que apresentou perda de peso não intencional e conduziu ao reconhecimento de DW. A paciente cujo caso foi relatado neste artigo consentiu por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e o artigo foi escrito de acordo com os preceitos do Guideline CARE (*Consensus-based Clinical Case Reporting*).

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 42 anos, com ensino superior completo, vendedora, ex-tabagista de 20 anos-maço, etilista social e com história paterna de câncer colorretal. Iniciou com um quadro de dor abdominal difusa em cólica, sensação de distensão abdominal, hematoquezia, diarreia, astenia, perda de peso pro-

gressiva, sudorese noturna e anemia microcítica com 9 meses de evolução, motivo que a levou a realizar diversas consultas e exames na atenção primária à saúde (APS), não tendo sido realizado um diagnóstico específico.

Foi encaminhada para serviço ambulatorial de hematologia no dia 13/11/23, pelo quadro de anemia microcítica. Na primeira consulta, a paciente havia emagrecido 7kg do seu peso habitual, pesando 41,5kg (índice de massa corporal de 17,1kg/m²). O abdome estava distendido, sem visceromegalias ou massas. Não havia adenomegalias palpáveis, negava queixas articulares e exame físico de demais sistemas sem alterações. Exames laboratoriais realizados na APS indicavam anemia (hemoglobina de 9,5g/dL) e trombocitose (plaquetas 586.000 mm³), sem demais alterações. Os exames não laboratoriais são descritos na linha do tempo abaixo (Figura 1). Devido ao quadro progressivo e a suspeita de malignidade, foi optado pela internação hospitalar para investigação mais célere.

Durante a internação hospitalar foram solicitados novos exames laboratoriais (Tabela 1), sorologias para HIV, hepatite B e hepatite C com resultados negativos e uma tomografia de abdome que revelou distensão líquida difusa de alças de delgado e distensão gasosa difusa de alças cólicas, sem fator obstrutivo aparente. Mantida em jejum, realizado transfusão de concentrados de hemácias e prescritos sintomáticos. No terceiro dia de internação, foi realizada nova endoscopia digestiva alta (EDA), que demonstrou intenso enantema em segunda porção de duodeno com vilosidades brancas, sobretudo nas pregas circulares (Figura 2), com realização de biópsias (Figura 3) que evidenciaram vilosidades duodenais distendidas devido infiltrado de macrófagos espumosos e coloração de ácido periódico de Schiff (PAS) positiva.

Foi então iniciado tratamento com ceftriaxona 2g/dia por 14 dias e, em seguida, sulfametoxazol-tri-

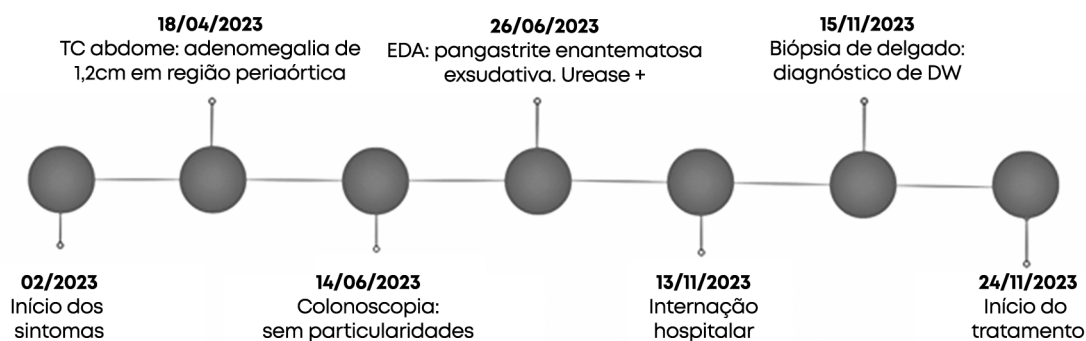


Figura 1. Linha do tempo: histórico da paciente até o início do tratamento. DW: doença de Whipple; EDA: endoscopia digestiva alta; TC: tomografia computadorizada.

metoprime 800/160mg, duas vezes ao dia por 1 ano. Paciente apresentou boa resposta com o tratamento instituído com resolução dos sintomas e recuperação parcial do peso perdido, já no primeiro retorno com 30 dias de tratamento.

Tabela 1. Exames no primeiro dia de internação

Eritrócitos (10 ⁶ /mm ³)	4,09	Potássio (mmol/L)	3,3
Hemoglobina (g/d)	8,3	Sódio (mmol/L)	134
Hematócrito (%)	26,9	Creatinina (mg/dL)	0,84
VCM (fl)	65,8	Ureia (mg/dL)	50
HCM (pg)	30,9	Fósforo (mg/dL)	4,3
CHCM (g/dl)	30,9	Magnésio (mg/dl)	1,68
RDW (%)	19,7	Cloro (mEq/L)	103
Leucócitos (cél/mm ³)	5.050	Cálcio iônico (mmol/L)	1,17
Plaquetas (cél/mm ³)	502.000	BT (mg/dL)	0,26
TGP (U/l)	13	BD (mg/dL)	0,05
TGO (U/l)	25	BI (mg/dL)	0,21
PCR (mg/L)	114,3		

VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; CHCM: concentração corpuscular média de hemoglobina; RDW: índice de anisocitose; PCR: proteína C reativa; TGO: transglutaminase oxalacética; TGP: transglutaminase pirúvica; BT: bilirrubinas totais; BD: bilirrubina direta; BI: bilirrubina indireta; cél: células.

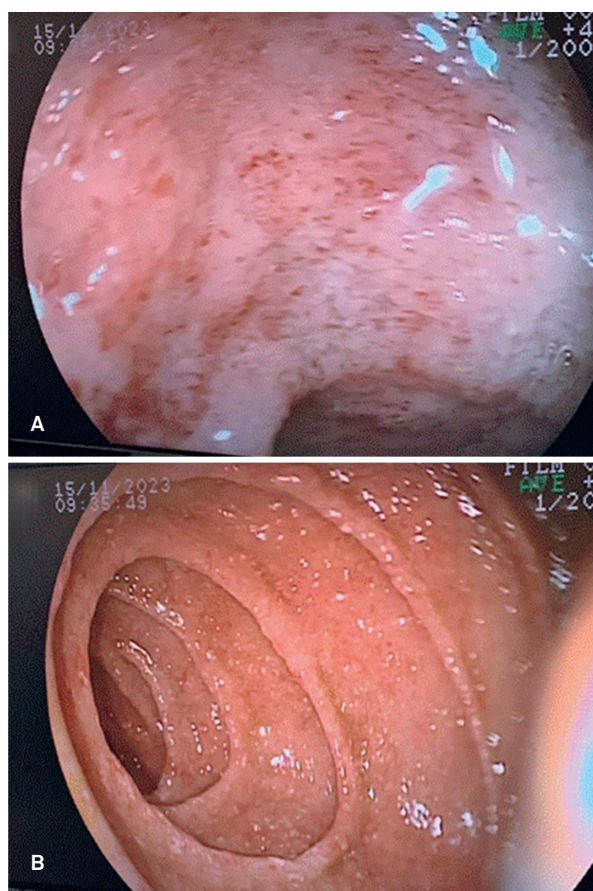


Figura 2. Endoscopia digestiva alta. EDA com realização de imagens de bulbo duodenal (A) e segunda porção duodenal (B).

DISCUSSÃO

A perda de peso não intencional possui um manejo desafiador na prática clínica. É classificada principalmente como uma redução maior do que 5% do peso corporal dentro de um período de 6 a 12 meses. A causa do emagrecimento muitas das vezes é multifatorial e, apesar de ser uma queixa inespecífica, necessita de investigação. As causas da perda de peso são subdivididas em: orgânicas não malignas (37%), oncológicas (33%), transtornos psicossociais (16%) e de causa inexplicável (14%). Ainda, no grupo das causas orgânicas não malignas, as doenças gastrointestinais são as principais, com prevalência em torno de 45%⁶.

Pacientes com emagrecimento involuntário possuem um grande desafio diagnóstico devido a ampla gama de etiologias diferenciais e a necessidade de urgência em descartar causas malignas e potencialmente fatais⁷. O caso dessa paciente foi destacado pela equipe médica em virtude da perda de peso expressiva (mais de 14%), do histórico de tabagismo, do antecedente familiar de câncer colorretal, da anemia com necessidade de hemotransfusão e do fato de ter passado por diversos profissionais em outros serviços sem obter um diagnóstico. Essas razões levaram à internação hospitalar para uma investigação aprofundada do quadro, que culminou no diagnóstico de DW.

A DW é uma condição rara, com uma prevalência aparentemente maior em homens, principalmente entre caucasianos e em pessoas com mais de 60 anos de idade. O *T. Whipplei*, bactéria causadora da patologia, se encontra de forma disseminada pelo ambiente, com predominância em locais precários de higiene, e possivelmente é transmitida pelo ser humano por via fecal-oral⁸. Em nosso estudo, a paciente em questão

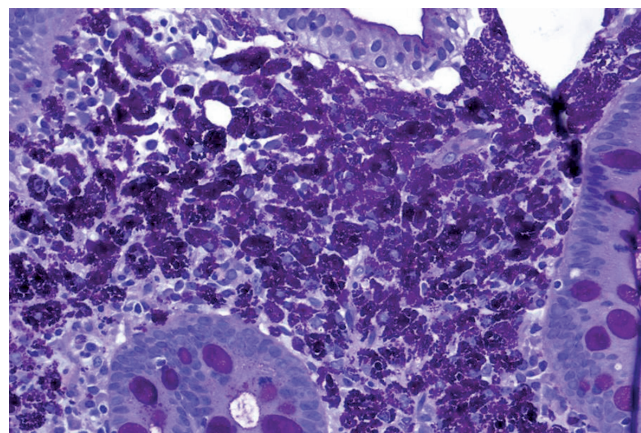


Figura 3. Corte histológico duodenal corado com hematoxilina e eosina. Lâmina de duodeno corada com hematoxilina e eosina com macrófagos corados com ácido periódico de Schiff.

difere da epidemiologia clássica da doença, por ser uma paciente feminina de 42 anos e sem fatores predisponentes em ambiente de moradia ou trabalho.

Quanto à sua patologia, acredita-se que a bactéria tenha ação de comensalismo com o ser humano, visto que em um estudo até 75% de crianças moradoras em zonas rurais africanas desenvolveram sorologia positiva para *T. Whipplei* de modo assintomático⁹. Acrescenta-se que a positividade de amostras fecais pode chegar a 4% da população geral em estudo europeu¹. Atualmente, infere-se a fatores imunológicos e genéticos como os responsáveis pela predisposição dos sintomas em indivíduos que apresentam DW. Entre os mecanismos predisponentes conhecidos, percebe-se uma imunossupressão seletiva ao patógeno, menor apresentação de MHC classe II, decréscimo de interleucinas inflamatórias e TCD4⁺, além da positividade genômica de alelos leucocitários humanos HLA DRB1*13, HLA B27 e DQB1*06⁴.

A clínica da doença pode ser classificada em clássica ou localizada (extraintestinal). A apresentação clássica contempla sintomas gastrointestinais disabsortivos, perda de peso, esteatorreia e fezes com resto alimentares. Além disso, os sintomas extraintestinais são prevalentes mesmo na apresentação clássica da doença, em que uma poliartrite pode anteceder sintomas intestinais em até 8 anos. Por outro lado, a apresentação localizada pode variar de uma artrite insidiosa a condições graves, como encefalite, endocardite e vasculopatias^{4,10}.

Nessa perspectiva, percebe-se que a paciente em questão apresentou um quadro de DW clássica, com sintomas gastrointestinais proeminentes, motivo que a levou a buscar diversos médicos no período de 9 meses. Atualmente, sabe-se que o tempo mediano para se realizar o diagnóstico da doença desde o início dos sintomas é de 3 a 5 anos⁵. Em nossa pesquisa, o reconhecimento desta doença de modo relativamente ágil se deve a diversos fatores, entre eles: a busca precoce por atendimento médico, menor número de diagnósticos diferenciais devido à ausência de sintomas extraintestinais e preferência por investigação intra-hospitalar diante dos sinais de alarme.

O diagnóstico de DW clássica pode ser realizado por meio da clínica e biópsia duodenal e PCR positivo. Em caso de dúvidas diagnósticas pode ser realizada imuno-histoquímica¹. No caso da paciente, a biópsia apresentou os clássicos achados de macrófagos espumosos descritos por George Hoyt Whipple no relato original, associados com macrófagos PAS-positivos,

motivo este que, associado com a sintomatologia, diagnosticou a doença.

O reconhecimento e tratamento correto da DW é importante para evitar mortalidade e sequelas neurológicas ou cardíacas. Atualmente, existem dois tratamentos padrão recomendados, ambos com preferência pela ceftriaxona 2 g/dia por 14 dias, seguida do uso de sulfametoxazol-trimetoprima 800/160mg duas vezes ao dia ou, como alternativa, doxiciclina 100mg duas vezes ao dia, associada à hidroxicroquina 600mg/dia por um ano. Deve-se fazer acompanhamento com PCR ou biópsias a cada 6 meses durante tratamento¹. O tratamento reconhecido atualmente foi o recomendado para o caso da paciente, a qual obteve melhoras significativas, corroborando com o evidenciado na literatura. Atualmente mantém a terapêutica e acompanhamento mensal com previsão de retirada das medicações após completar um ano de tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Dolmans RAV, Boel CHE, Lacle MM, Kusters JG. Clinical Manifestations, Treatment, and Diagnosis of *Tropheryma whipplei* Infections. *Clin Microbiol Rev.* abril de 2017;30(2):529-55.
2. WHIPPLE GH. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1907;18:382-91.
3. Rey R. M, Orozco LA, Marrugo K, López R, Pérez-Riveros ED, De La Hoz-Valle J, et al. Whipple disease diagnosed by enteroscopy: first case report in Colombia of an underdiagnosed disease and literature review. *BMC Gastroenterol.* dezembro de 2020;20(1):197.
4. Marth T, Moos V, Müller C, Biagi F, Schneider T. *Tropheryma whipplei* infection and Whipple's disease. *Lancet Infect Dis.* março de 2016;16(3):e13-22.
5. Elfanagely Y, Jamot S, Dapaah-Afryie K, Fine S. Whipple's Disease Mimicking Common Digestive Disorders. *R I Med J* 2013. 3 de maio de 2021;104(4):43-5.
6. Vanderschueren S, Geens E, Knockaert D, Bobbaers H. The diagnostic spectrum of unintentional weight loss. *Eur J Intern Med.* junho de 2005;16(3):160-4.
7. Withrow DR, Oke J, Friedemann Smith C, Hobbs R, Nicholson BD. Serious disease risk among patients with unexpected weight loss: a matched cohort of over 70 000 primary care presentations. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* dezembro de 2022;13(6):2661-8.
8. Dumler JS, Baisden BL, Yardley JH, Raoult D. Immunodetection of *Tropheryma whipplei* in Intestinal Tissues from Dr. Whipple's 1907 Patient. *N Engl J Med.* 3 de abril de 2003;348(14):1411-2.
9. Keita AK, Raoult D, Fenollar F. *Tropheryma Whipplei* as a Commensal Bacterium. *Future Microbiol.* janeiro de 2013;8(1):57-71.
10. 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).* setembro de 2010;89(5):337-45.