

Doença de Whipple: A Propósito de um Caso Clínico

Whipple Disease: A Case Report

Catarina Pisco¹, Francisca Pinho Rocha¹, Sara Montezinho², Edgar Coelho¹

Autor Correspondente/Corresponding Author:

Catarina Pisco catarinapiscomartins@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-6258-1213>

Medicina Geral e Familiar, Unidade de saúde Familiar de São João, Unidade Local de Saúde de Entre Douro e Vouga

Rua do Vale do Vouga 1332, 3700-298, São João da Madeira

DOI: <https://doi.org/10.29315/gm.949>

RESUMO

A doença de Whipple trata-se de uma infeção multissistémica rara causada pelo bacilo gram-positivo *Tropheryma whipplei*. O diagnóstico é difícil pela sintomatologia inicial inespecífica e o seu atraso afeta invariavelmente o prognóstico. Este caso destaca a importância do elevado índice de suspeição do médico de família (MF) e do papel deste para o diagnóstico atempado de uma patologia rara. Apresenta-se o caso de um homem de 66 anos, avaliado inicialmente nos Cuidados de Saúde Primários por tumefação mandibular. O diagnóstico de doença de Whipple foi feito 2 meses mais tarde, aquando do aparecimento de nova sintomatologia e requisição por parte do MF de meios complementares de diagnóstico mais dirigidos. A rápida articulação com os cuidados hospitalares em contexto urgente demonstrou-se uma valiosa arma na abordagem eficiente deste caso clínico, permitindo o início célere de antibioterapia, o que conferiu, consequentemente, prognóstico favorável ao utente.

PALAVRAS-CHAVE: Cuidados de Saúde Primários; Doença de Whipple/diagnóstico

ABSTRACT

Whipple disease is a rare multisystemic infection caused by the gram-positive bacillus *Tropheryma whipplei*. Diagnosis is difficult due to the nonspecific initial symptoms and its delay invariably affects the prognosis. This case highlights the importance of the family doctor's high index of suspicion and his role in the prompt diagnosis of a rare pathology. We present the case of a 66-year-old man initially evaluated in primary care for mandibular swelling. The diagnosis of Whipple's disease was made 2 months later, when new symptoms appeared, and the Family Doctor requested more targeted complementary diagnostic exams. Rapid coordination with hospital

1. Unidade de saúde Familiar de São João, Unidade Local de Saúde de Entre Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal 2. Serviço de Medicina Interna e Unidade de Hospitalização Domiciliária Unidade Local de Saúde Entre Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

Recebido/Received: 2024-07-24. Aceite/Accepted: 2025-06-16. Publicado online/Published online: 2025-06-26. Publicado/Published: 2025-06-26.

© Author(s) (or their employer(s)) and Gazeta Médica 2025. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Gazeta Médica 2025. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

care in an urgent context proved to be an efficient weapon in approaching this clinical case, allowing quick initiation of antibiotic therapy, which consequently provided a favorable prognosis for the patient.

KEYWORDS: Primary Health Care; Whipple Disease/diagnosis

INTRODUÇÃO

A doença de Whipple constitui uma infecção multissistêmica causada pelo bacilo gram-positivo *Tropheryma whipplei*, podendo apresentar-se de várias formas do ponto de vista clínico, nomeadamente através de sintomas mal absorptivos do trato gastrointestinal, mas também através do atingimento de outros sistemas, como o sistema cardiovascular, osteoarticular e sistema nervoso central (SNC). Trata-se de uma patologia rara, o que explica o facto de apenas existirem relatos de caso na literatura. Pela sua evolução lenta, baixa incidência e necessidade de diagnóstico histológico, o mesmo é, geralmente, tardio.¹ O tratamento envolve essencialmente antibioterapia e o prognóstico é bastante favorável, desde que o diagnóstico seja feito de forma atempada e o tratamento seja instituído precocemente.²

Existem muito poucos casos de doença de Whipple descritos na literatura portuguesa e, apesar da raridade da patologia, este caso demonstra a importância do médico de família (MF) numa perspetiva de primeiro contacto do utente com os serviços de saúde. Por outro lado, demonstra o papel primário que este possui perante sinais e sintomas iniciais e, muitas vezes, inespecíficos, aliado a um elevado grau de suspeição para esta patologia, já que o atraso do diagnóstico afeta, invariavelmente, o prognóstico.

CASO CLÍNICO

Homem, 66 anos de idade, ex-fumador (48 UMA), reformado de sapateiro. Apresenta como antecedentes pessoais patológicos: hipertensão arterial, dislipidemia, gastropatia eritematosa com metaplasia intestinal, hipertrofia benigna da próstata e patologia osteoarticular degenerativa. Sem antecedentes cirúrgicos. Medicado habitualmente com um fármaco da classe dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina, estatina e antagonista seletivo dos recetores adrenérgicos $\alpha 1A/1D$.

Doente recorre aos cuidados de saúde primários por tumefação mandibular à direita, com 3 cm de maior diâmetro, indolor e com 1 mês de evolução. Negava febre e outros sintomas do foro digestivo ou respiratório, assim como quaisquer outros sintomas de órgãos ou sistemas. Realizou ecografia (de partes moles dessa

mesma região) que demonstrava um nódulo sólido e alguns gânglios de menores dimensões suspeitos. Foi referenciado a cirurgia geral, onde foi submetido a exérese da tumefação submandibular direita e biópsia excisional ganglionar. O estudo anatomopatológico não teve evidência de alterações sugestivas de malignidade e o exame cultural revelou abundantes bacilos álcool-ácido resistentes (B.A.A.R.) pleomórficos, com identificação de provável micobactéria não tuberculosa.

Posteriormente, iniciou seguimento por medicina interna para estudo complementar. Analiticamente, destacava-se trombocitose ligeira, linfopenia moderada, velocidade de sedimentação e proteína C reativa elevadas (47 mm/h e 51 mg/L, respetivamente), diminuição ligeira da IgA, fator reumatoide positivo e beta-2 microglobulina ligeiramente elevada. As serologias do vírus da imunodeficiência humana (VIH 1 e 2) e vírus da hepatite B e C foram negativas. Marcadores de autoimunidade negativos. Adicionalmente, foi ainda pedida a pesquisa de micobactérias no material fecal, que se revelou negativa.

Paralelamente ao seguimento hospitalar e cerca de 2 meses após o início do quadro, o doente desenvolve queixas de dor epigástrica, astenia, perda ponderal de 6 kg e adenopatias inguinais, que motivaram a recorrência aos cuidados de saúde primários. Ao exame objetivo, na consulta, o utente apresentava-se com mucosas descoradas e desidratadas, com desconforto à palpação profunda da região epigástrica no exame do abdómen e com adenopatia submandibular direita palpável, bem como adenopatias inguinais bilaterais. Foi requisitada tomografia computadorizada (TC) toraco-abdomino-pélvica, na qual se destacavam múltiplas adenopatias retroperitoneais e mesentéricas bem como indícios de espessamento difuso das paredes do intestino delgado e, ainda, requisitada endoscopia digestiva alta (EDA) que demonstrou os seguintes achados: mucosa de D2 com áreas de eritema – efetuadas biópsias: na lâmina própria observam-se células de tipo histiocitário contendo estruturas bacilares intracelulares positivas para *periodic acid schiff* (PAS) e *periodic acid schiff plus diastase* (PAS-D).

Perante o enquadramento clínico do doente e os aspetos observados no estudo endoscópico, fez-se o diagnóstico de doença de Whipple.

O doente foi orientado para o serviço de urgência do

hospital da área de residência, no qual já tinha seguimento, com carta anexa, expondo a situação clínica e foi internado no serviço de medicina interna, inicialmente em internamento convencional, terminando ciclo de 14 dias de antibioterapia endovenosa com 2 g de ceftriaxone, em regime de hospitalização domiciliária. Durante o internamento, foi completado estudo com pesquisa nas fezes do *Tropheryma whipplei*, através do método de *polymerase chain reaction* (PCR), com resultado positivo. Após o internamento e significativa melhoria clínica, o doente teve alta medicado com sulfametoxazol+trimetopim, por via oral, com indicação para cumprir esquema de 12 meses, que representa a segunda fase do tratamento.³

Atualmente, encontra-se assintomático do ponto de vista gastrointestinal com recuperação do estado nutricional e sem novas intercorrências do mesmo, pelo que, dada a resposta ao tratamento efetuado, se considera apresentar um prognóstico favorável.

DISCUSSÃO

A doença de Whipple é uma doença sistémica infecciosa crónica e rara que envolve, sobretudo, o intestino, mas que pode também envolver qualquer outro tecido ou órgão, como os gânglios linfáticos, coração, SNC, olhos, pulmões, fígado, medula óssea, líquido sinovial ou a pele. Caso não diagnosticada e tratada pode ser fatal.⁴

Estima-se que a sua incidência seja < 1/1 000 000.⁵

Afeta maioritariamente caucasianos, preferencialmente do sexo masculino (aproximadamente 85%) com uma média de idade de cerca de 55 anos no momento do diagnóstico.⁶

O seu agente etiológico, o *Tropheryma whipplei*, só foi isolado em 1992 e foi nomeado em honra a G. H. Whipple, que descreveu pela primeira vez a doença em 1907. A identificação desta bactéria só foi possível em 1992, após o desenvolvimento de novas técnicas de PCR, capazes de identificar o 16S RNA ribossómico bacteriano, não só na mucosa intestinal e tecido linfático, como noutros tecidos e fluidos (olho, sangue, válvulas cardíacas, líquidos sinovial e céfalo-raquidiano). A sua cultura intracelular, porém, só alguns anos mais tarde se veio a conseguir (1997), depois da inativação dos monócitos do sangue periférico com interleucina-4.⁷

O seu envolvimento é multissistémico, com maior acometimento do sistema gastrointestinal, nomeadamente do intestino delgado, SNC e sistema articular. O quadro clínico tem um início tipicamente insidioso

e as suas manifestações clínicas mais frequentes são diarreia, perda de peso e artralgia.

Neste caso apresentado, a sintomatologia inicial de adenopatia, com ausência da sintomatologia mais comum, levou a algum atraso do diagnóstico, possível após realização de EDA com biópsia.

Dada a parca especificidade da sintomatologia descrita, os diagnósticos diferenciais desta patologia são vastos e, mesmo após a positividade do PAS no exame histológico, este pode, raramente, ser causado por outras infeções intestinais, macroglobulinemia, xantelasmas intestinais ou pseudomelanose duodenal. A doença inflamatória intestinal e a maior parte das vasculites com atingimento gastrointestinal podem mimetizar a doença de Whipple, cursando com perturbações da função intestinal e da integridade da mucosa. Infeções como VIH e hepatites B e C, linfoma ou outras neoplasias, foram também consideradas no diagnóstico diferencial.

Apesar de não ter sido pesquisado DNA do treponema Whipple na biópsia do tecido duodenal inicial, o principal método de diagnóstico continua a ser a positividade do PAS no exame histológico,³ algo que estava presente no exame histológico do nosso doente. Outro dado a favor da confirmação diagnóstica, neste caso clínico, prende-se com a positividade da pesquisa de PCR do *Tropheryma whipplei* em amostras fecais, pesquisa esta que possui um alto valor preditivo positivo.⁸

O caso descrito apresenta uma oportunidade de enriquecer a literatura que já existe sobre esta patologia, que se demonstra rara.

Permite, ainda, lembrar que uma abordagem multidisciplinar e sistemática dos doentes e da sua história clínica é basilar para se realizar um diagnóstico e, de forma eficiente, iniciar o tratamento. Reiteradamente, é necessário excluir patologias mais frequentes e de diagnóstico mais célere e ter um elevado grau de suspeição clínica para realização de exames complementares de diagnóstico de forma oportuna.

CONCLUSÃO

Pela sua raridade e sintomatologia inespecífica, constitui um desafio diagnóstico, sobretudo no contexto de cuidados de saúde primários, onde o acesso aos exames complementares de diagnóstico em tempo útil poderá estar comprometido. Neste caso, a boa acessibilidade à sua unidade de saúde familiar, perante o surgimento de novos sintomas, foi decisiva no desfecho do mesmo. A boa articulação entre os cuidados de

saúde primários e os cuidados hospitalares, em contexto urgente, demonstrou-se também uma valiosa arma na abordagem eficiente deste caso clínico, permitindo ao doente iniciar o respetivo tratamento de forma adequada e atempada.

DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÃO /CONTRIBUTORSHIP STATEMENT

CP, FPR: Conceptualização, redação e revisão do manuscrito

SM: Redação do manuscrito original e revisão.

EC: Supervisão, Conceptualização e revisão do manuscrito

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

CP, FPR: Conceptualisation, writing and revision of the manuscript

SM: Writing of the original manuscript and revision.

EC: Supervision, conceptualisation and revision of the manuscript

All authors approved the final version to be published.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

CONSENTIMENTO: Consentimento do doente para publicação obtido.

PROVENIÊNCIA E REVISÃO POR PARES: Não comissionado; revisão externa por pares.

ETHICAL DISCLOSURES

CONFLICTS OF INTEREST: The authors have no conflicts of interest to declare.

FINANCING SUPPORT: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

CONFIDENTIALITY OF DATA: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

PATIENT CONSENT: Consent for publication was obtained.

PROVENANCE AND PEER REVIEW: Not commissioned; externally peer-reviewed

REFERÊNCIAS

1. Antunes C, Singhal M. Whipple Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2025. [Consultado abril 2024] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441937/>
2. Meunier M, Puechal X, Hoppé E, Soubrier M, Dieudé P, Berthelot JM, et al. Rheumatic and musculoskeletal features of Whipple disease: a report of 29 cases. *J Rheumatol*. 2013;40:2061-6. doi: 10.3899/jrheum.130328.
3. El-Abassi R, Soliman MY, Williams F, England JD. Whipple's disease. *J Neurol Sci*. 2017;377:197-206. doi: 10.1016/j.jns.2017.01.048.
4. Grasman ME, Pettersson AM, Catsburg A, Koek AG, van Bo-degraven AA, Savelkoul PH. Tropheryma whipplei, a Potential Commensal Detected in Individuals Undergoing Routine Colonoscopy. *J Clin Microbiol*. 2015;53:3919-21. doi: 10.1128/JCM.02630-15.
5. Moos V, Schneider T. Changing paradigms in Whipple's disease and infection with Tropheryma whipplei. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:1151-8. doi: 10.1007/s10096-011-1209-y.
6. Oliveira L. GR, Ramos de Deus J. Doença de Whipple. *J Port Gastrenterol*. 2010; 17:69-77.
7. Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med*. 1992;327:293-301. doi: 10.1056/NEJM199207303270501.
8. Marins TM, Silva LH, Ferraz AR. Doença de Whipple. *Rev Eletrônica Acervo Méd*. 2023;23: e11704-e. doi: 10.25248/reamed.e11704.2023