

BMJ Best Practice

Doença de Whipple

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Prevenção	6
Rastreamento	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	15
Tratamento	17
Abordagem passo a passo do tratamento	17
Visão geral do tratamento	18
Opções de tratamento	19
Acompanhamento	23
Recomendações	23
Complicações	23
Prognóstico	24
Referências	26
Imagens	33
Aviso legal	35

Resumo

- ♦ Uma doença multissistêmica crônica causada pela bactéria Gram-positiva *Tropheryma whipplei*, descrita pela primeira vez por G.H. Whipple em 1907.
- ♦ Os pacientes afetados são tipicamente homens brancos de meia-idade, que podem apresentar perda de peso, artralgia, diarreia e febre.
- ♦ A infecção é muito rara, com uma incidência estimada de $<1/1,000,000$, embora a *T whipplei* seja onipresente no meio ambiente.
- ♦ O diagnóstico se baseia principalmente em biópsias duodenais. Os achados histológicos são caracterizados por macrófagos espumosos na lâmina própria, os quais contêm grandes quantidades de partículas no citoplasma positivas para ácido periódico de Schiff (PAS) e resistentes à diástase. O diagnóstico baseado na reação em cadeia da polimerase pode ser estabelecido a partir de líquido cefalorraquidiano (LCR) ou líquido sinovial.
- ♦ O tratamento recomendado é com ceftriaxona intravenosa por 14 dias, seguida por sulfametoxazol/trimetoprima oral por 1 ano.

Definição

A doença de Whipple é uma doença rara, multissistêmica, infecciosa e crônica, descrita pela primeira vez por G.H. Whipple em 1907.[1] A *Tropheryma whipplei* é uma bactéria Gram-positiva do clado dos Actinomicetos com um genoma rico em nucleotídeos guanina e citosina (G-C).[2] [3] A *T. whipplei* é encontrada de maneira onipresente no meio ambiente[4] [5] e em portadores saudáveis.[6] [7] [8] [9] [10] [11] Predisposição genética para doença de Whipple parece permitir o estabelecimento de uma infecção.[12] [13] Os pacientes são tipicamente homens brancos de meia-idade, que podem apresentar artralgia, perda de peso, diarreia e febre.[12] [13] [14] [15]

Epidemiologia

Uma predileção impressionante por homens de ascendência europeia foi relatada em uma revisão de 664 pacientes com doença de Whipple: 86% dos pacientes eram homens, com 98% de ascendência branca e uma idade média ao diagnóstico de 49 anos.[15] Entre os pacientes principalmente dos EUA, 35% eram agricultores e 66% tiveram exposição ocupacional a solo ou animais. Não foi encontrado um agrupamento familiar consistente. Em um relato mais recente de pacientes em sua maior parte alemães, a proporção de pacientes do sexo feminino foi de até 22% e a idade média no diagnóstico também foi maior.[20] Duas publicações discutem a predisposição genética para doença de Whipple.[12] [13] A associação com o antígeno leucocitário humano foi identificada como um fator de risco genético em uma grande coorte de pacientes.[21] A ideia de uma predisposição genética é reforçada pela predominância de homens, raridade das infecções, proporção relativamente alta de portadores saudáveis de *Tropheryma whipplei* e raridade de portadores saudáveis entre pessoas que não sejam brancas.[10] [22]

Etiologia

A doença de Whipple é uma infecção crônica e multissistêmica causada pela *Tropheryma whipplei*.

Essa bactéria do clado dos Actinomicetos é onipresente no meio ambiente e pessoas saudáveis também podem ser portadoras.[4] [5] [13] Portanto, fatores do hospedeiro foram propostos como responsáveis pelo estabelecimento da infecção. Há uma maior probabilidade de que o patógeno seja transmitido pela via fecal-oral. Essa teoria é sustentada pela associação da *T. whipplei* com diarreia aguda em crianças,[23] [24] pela prevalência elevada de portadores assintomáticos de *T. whipplei* sob condições de má higiene e em trabalhadores de unidades de tratamento de esgoto,[4] [24] e por sugestões de que pessoas saudáveis estejam em contato imunológico regular com *T. whipplei*. [25] [26] No entanto, a fonte ambiental natural ainda não foi definida e a única predisposição genética que foi demonstrada é a associação com o antígeno leucocitário humano (HLA).[21]

Fisiopatologia

Um modelo de patogênese se baseia nos achados mais recentes sobre macrófagos e funções de célula T de pacientes afetados.[27] Os pacientes com doença de Whipple revelam macrófagos com uma capacidade persistentemente diminuída de degradação de organismos intracelulares[28] [29] e as bactérias podem evitar a maturação de fagossomos.[30] A baixa produção de interleucina (IL)-12 em monócitos, baixa concentração sérica de IL-12p40 e expressão reduzida de CD11b indicam ainda um funcionamento deficiente dos macrófagos.[31] [32] [33] [34] Os macrófagos intestinais revelam um fenótipo alternativamente

ativado.[35] [36] Consequentemente, bactérias invasoras são internalizadas, mas não são destruídas pelos macrófagos intestinais.

Além disso, a atividade de células T auxiliares tipo 1 (Th1) é baixa na periferia e na lâmina própria dos pacientes.[37] As células Th1 específicas para T whipplei estão reduzidas ou ausentes na periferia e na mucosa.[25] Por outro lado, as respostas funcionais das células Th2 aumentam nos linfócitos periféricos e das mucosas,[37] o que está de acordo com a observação de que a T whipplei se replica em macrófagos desativados por IL-4 e IL-10.[38]

O resultado da eliminação imunológica deficiente da T whipplei é o seu acúmulo maciço nos macrófagos, principalmente na mucosa intestinal, que pode ser visualizado por coloração com ácido periódico de Schiff. Embora o trato gastrointestinal seja o sistema de órgãos principalmente afetado, a doença isolada do sistema nervoso central (SNC), a endocardite infecciosa e a doença articular são manifestações da doença de Whipple que não devem ser subestimadas. Nódulos subcutâneos podem se desenvolver em casos raros[39] [40] [41] [42] e manifestações precoces também podem ser detectadas no pulmão,[43] fígado,[44] ou músculos.[45] [46]

Rastreamento

O rastreamento da população assintomática fornece uma estimativa da frequência de portadores assintomáticos da *Tropheryma whipplei*, mas não influencia o diagnóstico precoce ou o tratamento.

Estudos de soroprevalência

Estudos de soroprevalência revelaram a presença de anticorpos anti-T *whipplei* em participantes assintomáticos do grupo-controle.[26] [76] Essas pessoas apresentavam contato natural com T *whipplei* ambiental sem a predisposição genética para a doença.

Estudos de reação em cadeia da polimerase

Estudos de reação em cadeia da polimerase em biópsias duodenais, escarro ou fezes de pessoas saudáveis revelaram que 1% a 11% são portadores saudáveis de T *whipplei*. [6] [13] A condição de portador foi mais frequente nos trabalhadores de unidades de tratamento de esgoto (25%) com alta exposição a água servida[4] e em crianças que vivem em condições de má higiene no Senegal.[24]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem com 55 anos de idade relata história de 2 anos de poliartralgia, febre intermitente, perda de peso e diarreia. A poliartrite soronegativa tem sido tratada com medicamentos imunossupressores sem melhora. Foi relatada linfadenopatia nos linfonodos mesentéricos e retroperitoneais. A endoscopia digestiva revela anormalidades mucosas no duodeno. O exame histológico de biópsias do duodeno revelou numerosos macrófagos espumosos na lâmina própria, os quais contêm grandes quantidades de partículas no citoplasma positivas para ácido periódico de Schiff (PAS) e resistentes à diástase.

Caso clínico #2

Um homem de 61 anos de idade apresenta comprometimento da memória, redução do nível de consciência e oftalmoplegia supranuclear progressiva em conjunto com miórritmia oculomastigatória (movimentos rítmicos contínuos de convergência ocular e contrações sincronizadas de 1 Hz a 3 Hz dos músculos mastigatórios, mas não dos músculos palatinos). O paciente relata cefaleia e dor articular ocasionais. A investigação laboratorial do líquido espinhal revela parâmetros inflamatórios e contagem celular levemente aumentados. A análise microbiológica do líquido espinhal é negativa. A endoscopia digestiva apresenta uma macroscopia mucosa normal, mas um exame histológico de biópsias do duodeno revela macrófagos na lâmina própria positivos para ácido periódico de Schiff e resistentes à diástase.

Outras apresentações

As apresentações incomuns incluem infecções sem evidências gastrointestinais do agente. Essas apresentações incluem a endocardite infecciosa isolada induzida pela *Tropheryma whipplei*,^[16] manifestações articulares isoladas,^[17] e manifestações neurológicas isoladas.^[18] Um problema específico durante o tratamento é a síndrome inflamatória da reconstituição imune que pode ocorrer em pacientes previamente imunossuprimidos.^{[12] [19]}

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A doença de Whipple apresenta uma ampla gama de diferenciais como resultado de seu comprometimento multissistêmico e da ausência de características clínicas específicas. O diagnóstico deve ser considerado em todos os pacientes com artralgia resistente a tratamento, em combinação com problemas gastrointestinais e/ou sinais neurológicos e parâmetros inflamatórios aumentados. O diagnóstico definitivo é confirmado por histologia e pela reação em cadeia da polimerase.

Avaliação clínica

A apresentação típica é de uma doença gastrointestinal aguda com febre, diarreia e perda de peso. Características da má absorção, como esteatorreia, edema, fadiga e letargia também podem estar presentes. A doença pode evoluir para uma síndrome de emaciação grave com linfadenopatia abdominal e dor abdominal. Alguns pacientes apresentam artralgia migratória soronegativa das grandes articulações ou, menos frequentemente, oligoartrite ou poliartrite não deformantes. Foi demonstrado que

os problemas articulares se manifestam, em média, 8 anos antes do início dos sintomas gastrointestinais típicos.[47] Quadros clínicos adicionais incluem anemia, a qual está presente na maioria dos pacientes, e escurecimento da pele em aproximadamente metade dos pacientes.

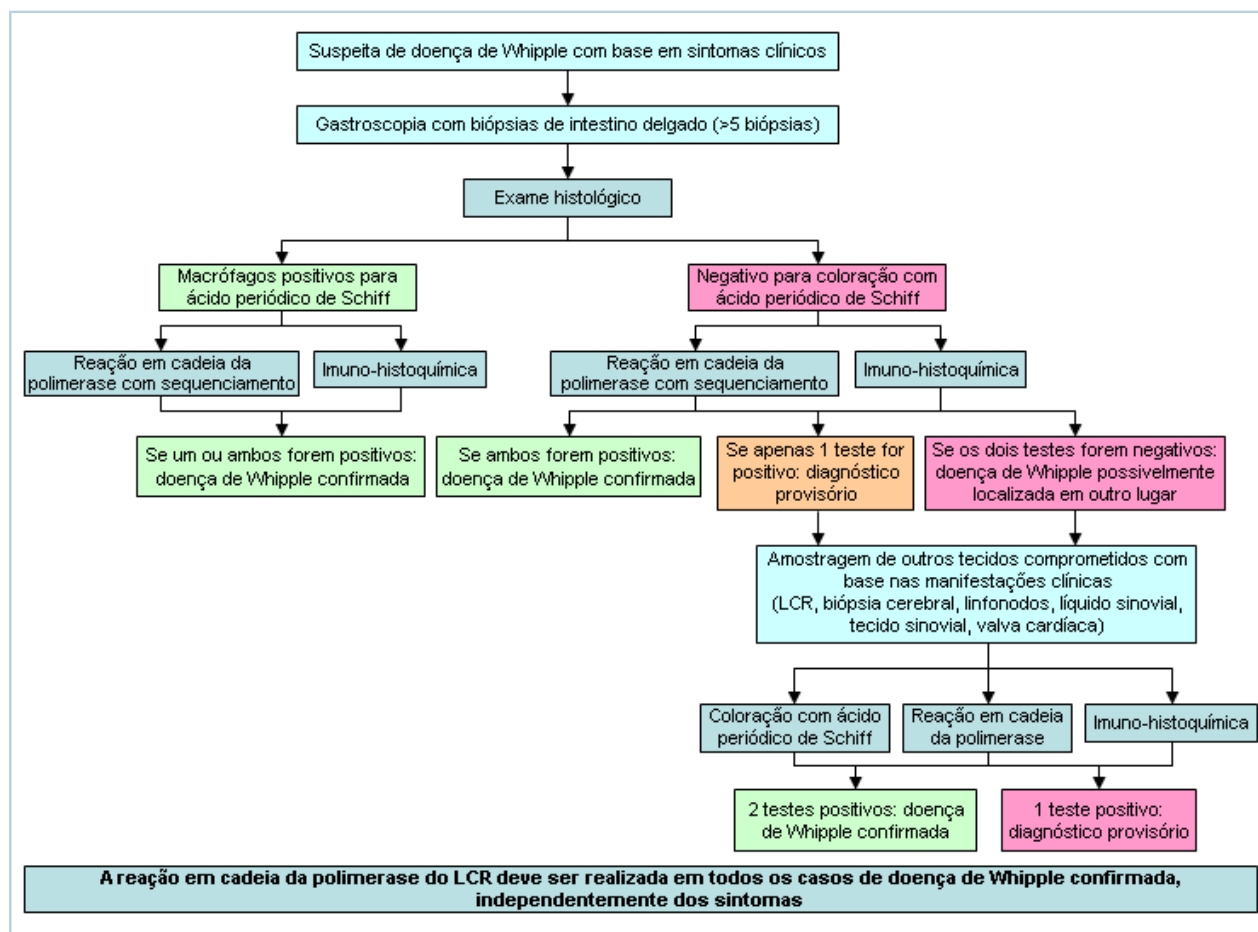
Cerca de 10% a 40% de todos os pacientes com doença de Whipple apresentam manifestações neurológicas e, em 31% dos pacientes com estágios avançados de manifestações gastrointestinais, podem-se encontrar manifestações da doença no sistema nervoso central (SNC).[15] [48] [49] [50] [51] A disfunção cognitiva, como sinais psiquiátricos (por exemplo, ansiedade, depressão, hipomania, psicose, alteração de personalidade), comprometimento da memória, demência, sinais mioclônicos, confusão ou redução do nível de consciência, é a anormalidade mais comum na doença do SNC.

Os distúrbios dos movimentos oculares são um sinal patognomônico: particularmente, a oftalmoplegia supranuclear progressiva em conjunto com a miórritmia oculomastigatória e miórritmia oculofacioesquelética. As miórritmias oculomastigatória e oculofacioesquelética são definidas como oscilações vergentes pendulares (OVPs) dos olhos (movimentos oculares rítmicos, lentos e convergentes) sincronizadas com miórritmias (contrações repetitivas regulares) dos músculos mastigatórios, faciais e faríngeos. A miórritmia oculomastigatória é definida como OVPs com miórritmias mastigatórias, faciais e faríngeas. A miórritmia oculofacioesquelética é definida como OVPs com miórritmias de músculos esqueléticos não faciais.[48] [50] Os sintomas neurológicos adicionais que podem estar presentes incluem cefaleia, insônia, epilepsia, lesões cerebrais focais, ataxia, convulsões e características de meningite. Em alguns casos, a medula espinhal ou os nervos periféricos podem estar envolvidos. Outros sinais neurológicos raros incluem nistagmo, disfunção do neurônio motor superior (reflexos vivos, reflexos cutâneo-plantares em extensão, fraqueza predominante nos músculos extensores dos braços e flexores das pernas, hipertonia), comprometimento hipotalâmico (por exemplo, amenorreia, polidipsia, hiperfagia, diminuição da libido), hemiparesia e comprometimento de nervos cranianos.[51] [52]

A manifestação clínica da doença no SNC pode ser o sintoma inicial da doença,[53] [54] [55] mas mesmo na ausência de sintomas neurológicos, a análise por reação em cadeia da polimerase do líquido cefalorraquidiano (LCR) revela a infecção do SNC antes do tratamento em cerca de 50% dos pacientes.[56]

Investigações

Recomenda-se o uso de uma combinação de várias investigações clássicas e alternativas em um esquema hierárquico para chegar a um diagnóstico final. Esse esquema deve ser aplicado a todos os pacientes, dado que, mesmo na ausência de sintomas gastrointestinais, as biópsias duodenais podem revelar uma histologia positiva.[18]



Hierarquia recomendada para o diagnóstico da doença de Whipple

Do acervo da Dra. Verena Moos

Endoscopia digestiva alta

- A endoscopia digestiva alta do intestino delgado é o teste diagnóstico inicial de escolha.[48] [50] A mucosa duodenal pode parecer amarelo-pálida macroscopicamente, com vilosidades dilatadas e desordenadas, e vasos linfáticos aumentados. Apenas o exame histológico de biópsias duodenais permite um diagnóstico seguro da doença de Whipple. Para evitar erros de amostragem, pelo menos 5 biópsias devem ser coletadas de vários locais do duodeno.

Histologia

- A histologia da lâmina própria em pacientes com doença de Whipple é caracterizada por macrófagos espumosos que contêm grandes quantidades de partículas citoplasmáticas positivas para ácido periódico de Schiff (PAS), resistentes à diástase, e negativas para coloração de Ziehl-Neelsen.

[Fig-2]

No entanto, cerca de 10% a 15% dos pacientes apresentam sintomas gastrointestinais mínimos ou não apresentam sintomas gastrointestinais.[57] [58] [59] [60] As biópsias devem ser obtidas de outros órgãos comprometidos, já que a coloração de biópsias duodenais com ácido periódico de Schiff pode ser negativa nesses casos. Por exemplo, células positivas para PAS podem ser frequentemente encontradas em:

- Linfonodos (especialmente pacientes com linfadenopatias)
- LCR
- Biópsias do cérebro de pacientes com doença do SNC
- Biópsias de tecidos moles, tecido sinovial ou líquido sinovial em pacientes com artrite ou espondiloartrite
- Valvas cardíacas de pacientes com endocardite com cultura negativa
- Medula óssea[61] [62]
- Biópsias de pele, fígado, músculo ou olho (rara).

Imuno-histoquímica

- O exame histológico com base na coloração com ácido periódico de Schiff pode ser aperfeiçoado com imuno-histoquímica específica com o uso de anticorpos policlonais contra *Tropheryma whipplei*. [63] [64] Por ser mais sensível, a imuno-histoquímica permite a identificação específica e segura de *T. whipplei* em tecidos que não apresentam coloração positiva para ácido periódico de Schiff. [64]
- Na doença do SNC, a coloração com ácido periódico de Schiff pode ser inespecífica em decorrência dos corpos de poliglucosano intraneuronais positivos para PAS, [65] glicogênio anormal [66] ou proteína príon humana, [67] os quais podem ser mal interpretados como inclusões de *T. whipplei*. A imuno-histoquímica deve ser usada nesses casos.

reação em cadeia da polimerase

- Sistemas com alta sensibilidade e especificidade foram desenvolvidos com base na sequência de nucleotídeos do gene 16S rRNA de *T. whipplei*. [20] [68] [69] [70] [71] [72] A sequência completa do genoma da *T. whipplei* permitiu o desenvolvimento da reação em cadeia da polimerase com base em genes mais específicos e com maior sensibilidade, por meio do uso de sequências repetitivas. [73] No entanto, portadores saudáveis apresentam reação em cadeia da polimerase positiva, mas não apresentam doença de Whipple. Consequentemente, esse método não é adequado para rastreamento, e a detecção da *T. whipplei* usando reação em cadeia da polimerase deve ser aplicada somente a pacientes com suspeita clínica estabelecida da doença de Whipple. Como a reação em cadeia da polimerase é um método muito sensível e propenso a resultados falso-positivos em decorrência de contaminação, o uso das técnicas da reação em cadeia da polimerase deve ser limitado a laboratórios acreditados e o ácido desoxirribonucleico (DNA) amplificado deve ser verificado por sequenciamento. [20] [74]
- Como a colonização assintomática do SNC é comum, a amostragem do LCR e o teste por reação em cadeia da polimerase para *T. whipplei* devem ser realizados em todos os pacientes com um diagnóstico confirmado antes de se iniciar o tratamento com antibióticos.
- Em pacientes com um diagnóstico apenas provisório da doença de Whipple, o tratamento recomendado com antibióticos não deve ser iniciado até que o diagnóstico da doença de Whipple seja confirmado ou até que todos os diagnósticos diferenciais possíveis sejam definitivamente excluídos.

Exames de sangue

- Na doença de Whipple aguda, a proteína C-reativa e a velocidade de hemossedimentação estão geralmente elevadas. O nível de hemoglobina é baixo e 91% dos pacientes com doença de Whipple clássica apresentam hipoalbuminemia. [12] [15]

O diagnóstico se baseia na suspeita clínica e nos resultados dos exames de coloração com ácido periódico de Schiff, reação em cadeia da polimerase e imuno-histoquímica de biópsias. O diagnóstico da doença de Whipple pode ser confirmado se as biópsias duodenais forem positivas para a coloração com ácido periódico de Schiff e se a reação em cadeia da polimerase e/ou a imuno-histoquímica forem positivas.

O diagnóstico também pode ser confirmado se as biópsias duodenais forem negativas para a coloração com ácido periódico de Schiff, mas apresentarem reação em cadeia da polimerase e imuno-histoquímica positivas. No entanto, um diagnóstico provisório será feito se apenas a reação em cadeia da polimerase ou a imuno-histoquímica for positiva. Quando a reação em cadeia da polimerase e a imuno-histoquímica forem negativas, deve-se considerar a possibilidade de que a doença de Whipple esteja localizada em outro lugar. As biópsias devem ser coletadas de locais ou órgãos que também estejam comprometidos. A coloração com ácido periódico de Schiff, reação em cadeia da polimerase e imuno-histoquímica devem ser realizadas nessas novas amostras. O diagnóstico é confirmado se 2 exames resultarem positivos; um diagnóstico provisório é feito se apenas 1 exame for positivo.

Novos exames

Outros exames que são ocasionalmente usados para confirmar o diagnóstico incluem a microscopia eletrônica, a cultura e a sorologia. Esses exames não são usados de maneira rotineira. No entanto, se o diagnóstico for apenas provisório, 1 desses exames adicionais pode ser aplicado para assegurar o diagnóstico. A cultura da *T. whipplei* do LCR positivo para a reação em cadeia da polimerase é uma confirmação adequada do diagnóstico. A microscopia eletrônica pode ser usada para se fazer distinção entre a *T. whipplei* e a *Mycobacterium avium-intracellulare*, que causa sintomas intestinais similares.

Fatores de risco

Fortes

idade >50 anos

- A infecção tende a afetar principalmente pacientes com idade mais avançada.

sexo masculino

- Mais comum em homens: até 86% dos casos relatados são de pacientes do sexo masculino.[15]

fatores genéticos

- Há uma maior probabilidade de que a patogênese seja possibilitada por fatores de risco genéticos, os quais não foram confirmados. O único fator de risco determinado até o momento é a predisposição para o antígeno leucocitário humano (HLA) em pacientes com doença de Whipple.[21]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Incluem sexo masculino e idade >50 anos.

diarreia (comum)

- Presente em 76% dos pacientes com doença de Whipple clássica.[15] [48] [49] [50] [51]

perda de peso (comum)

- Presente em 92% dos pacientes com doença de Whipple clássica.[15] [48] [49] [50] [51]

artralgia (comum)

- Presente em 67% dos pacientes com doença de Whipple clássica.[15] [48] [49] [50] [51]

oftalmoplegia supranuclear (incomum)

- Presente em 32% dos pacientes com doença de Whipple com sinais neurológicos.[15] [48] [49] [50] [51]

Outros fatores de diagnóstico**dor abdominal (comum)**

- Presente em 55% dos pacientes com doença de Whipple clássica.[15] [48] [49] [50] [51]

linfadenopatia (comum)

- Presente em 60% dos pacientes com doença de Whipple clássica.[15] [48] [49] [50] [51]

febre (comum)

- Presente em 38% dos pacientes com doença de Whipple clássica.[15] [48] [49] [50] [51]

esteatorreia (comum)

- Presente em 91% dos pacientes com doença de Whipple clássica.[15] [48] [49] [50] [51]

escurecimento da pele (comum)

- Presente em 45% dos pacientes com doença de Whipple clássica.[48] [50]

confusão, comprometimento da memória, alteração do nível de consciência ou demência (incomum)

- Presentes em cerca de 25% dos pacientes com doença de Whipple com sinais neurológicos.[15] [48] [49] [50] [51]

apatia (incomum)

- Presente em 21% dos pacientes com sinais neurológicos.[51] [52]

ansiedade, depressão, hipomania, psicose, alteração de personalidade (incomum)

- Sinais psiquiátricos estão presentes em 19% dos pacientes com sinais neurológicos.[51] [52]

sinais mioclônicos (incomum)

- Presentes em 16% dos pacientes com sinais neurológicos.[51] [52]

convulsões (incomum)

- Presente em 14% dos pacientes com sinais neurológicos.[51] [52]

nistagmo (incomum)

- Presente em 14% dos pacientes com sinais neurológicos.[51] [52]

reflexos vivos, reflexos cutâneo-plantares em extensão, fraqueza predominante em músculos extensores dos braços e flexores das pernas, hipertonia (incomum)

- A disfunção do neurônio motor superior está presente em 14% dos pacientes com sinais neurológicos.[51] [52]

amenorreia, polidipsia, hiperfagia, diminuição da libido (incomum)

- Sintomas hipotalâmicos estão presentes em 11% dos pacientes com sinais neurológicos.[51] [52]

ataxia (incomum)

- Patologia cerebelar está presente em 10% dos pacientes com sinais neurológicos.[51] [52]

cefaleias (incomum)

- Presentes em 10% dos pacientes com sinais neurológicos.[51] [52]

miorritmias oculomastigatória e oculo-facioesquelética (incomum)

- Presentes em 8% dos pacientes com sinais neurológicos.[51] [52] As miorritmias oculomastigatória e oculo-facioesquelética são definidas como oscilações vergentes pendulares (OVPs) dos olhos (movimentos oculares rítmicos, lentos e convergentes) sincronizadas com miorritmias (contrações repetitivas regulares) dos músculos mastigatório, facial e faríngeo. A miorritmia oculomastigatória é definida como OVPs com miorritmia mastigatória, facial e faríngeo. Miorritmia oculo-facioesquelética é definida como OVPs com miorritmia de músculos esqueléticos não faciais.[48] [50]

hemiparesia (incomum)

- Presentes em 8% dos pacientes com sinais neurológicos.[51] [52]

comprometimento de nervos cranianos (incomum)

- Presente em 7% dos pacientes com sinais neurológicos.[51] [52]

distúrbio do movimento extrapiramidal (incomum)

- Presente em 7% dos pacientes com sinais neurológicos.[51] [52]

neuropatias periféricas (incomum)

- Presentes em 6% dos pacientes com sinais neurológicos.[51] [52]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> • Anemia está presente em 85% dos pacientes com doença de Whipple clássica.[12] [15] 	hemoglobina baixa

Exame	Resultado
albumina sérica <ul style="list-style-type: none"> Hipoalbuminemia está presente em 91% dos pacientes com doença de Whipple clássica.[12] [15] 	baixa
proteína C-reativa sérica <ul style="list-style-type: none"> Exame inespecífico. Geralmente elevada em casos de doença de Whipple. 	elevado
velocidade de hemossedimentação (VHS) sérica <ul style="list-style-type: none"> Exame inespecífico. Geralmente elevada em casos de doença de Whipple. 	elevado
endoscopia digestiva alta <ul style="list-style-type: none"> A endoscopia digestiva alta com biópsia é o teste diagnóstico de escolha.[48] [50] Para evitar erros de amostragem, pelo menos 5 biópsias devem ser coletadas de vários locais do duodeno. 	a mucosa duodenal pode parecer amarelo-pálida macroscopicamente, com vilosidades dilatadas e desordenadas, e vasos linfáticos ectásicos
coloração de biópsias duodenais com ácido periódico de Schiff (PAS) <ul style="list-style-type: none"> A presença de macrófagos positivos para PAS, negativos para Ziehl-Neelsen e resistentes à diástase é o marcador diagnóstico clássico. As alterações morfológicas em macrófagos positivos para PAS indicam terapia bem-sucedida.[75] 	macrófagos positivos para PAS
reação em cadeia da polimerase <ul style="list-style-type: none"> Detecta ácido desoxirribonucleico (DNA) da T whipplei. A reação em cadeia da polimerase de tecido duodenal é um critério diagnóstico fraco, pois os portadores podem ser saudáveis. A reação em cadeia da polimerase de amostras estéreis (por exemplo, linfonodos, líquido cefalorraquidiano, líquido sinovial) é mais indicativa da doença de Whipple, mas deve ser assistida pela histologia. 	positiva para ácido desoxirribonucleico (DNA) da Tropheryma whipplei
Imuno-histoquímica específica para Tropheryma whipplei <ul style="list-style-type: none"> Os macrófagos positivos para anti-T whipplei são um marcador diagnóstico para a doença de Whipple e são mais sensíveis que a coloração com PAS. Realizada em amostras teciduais. Disponível somente em centros especializados. 	detecção de antígenos da T whipplei

Novos exames

Exame	Resultado
microscopia eletrônica <ul style="list-style-type: none"> Visualização inespecífica da T whipplei nos tecidos. Realizada em amostras teciduais. 	visualização de bactérias
cultura <ul style="list-style-type: none"> Extremamente complicada e demorada. O crescimento demora várias semanas a meses. Somente disponível em centros especializados. 	positiva para Tropheryma whipplei

Exame	Resultado
sorologia <ul style="list-style-type: none"> Pode-se fazer a distinção entre os padrões de anticorpos contra proteínas da <i>T. whipplei</i> de pessoas saudáveis e de pacientes com doença de Whipple. A sorologia não foi estabelecida como uma ferramenta diagnóstica. 	anticorpos contra <i>Tropheryma whipplei</i>

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Artrite reumatoide soronegativa	<ul style="list-style-type: none"> A dor articular na doença de Whipple se assemelha à da artrite reumatoide. Os sintomas articulares isolados em pacientes com doença de Whipple não podem ser clinicamente diferenciados dos sintomas da artrite reumatoide soronegativa. 	<ul style="list-style-type: none"> As amostras de membrana sinovial de pacientes com artrite reumatoide soronegativa revelam índices inflamatórios, os quais incluem espessamento da camada íntima e infiltrado denso de células mononucleares. No entanto, a histologia de biópsias duodenais ou sinoviais de pacientes com artrite reumatoide soronegativa não revela células positivas para ácido periódico de Schiff (PAS).
Sarcoidose	<ul style="list-style-type: none"> A linfadenopatia da doença de Whipple se assemelha à da sarcoidose. No entanto, ao contrário dos pacientes com doença de Whipple, a maioria das pessoas com sarcoidose apresenta comprometimento de pulmão. Os sintomas pulmonares comuns são tosse seca; dificuldade para respirar ou dor à respiração; sibilância; dor, constrição ou desconforto torácicos; e, apenas raramente, hemoptise. 	<ul style="list-style-type: none"> A histologia de amostras de linfonodos de pacientes com sarcoidose revela granulomas não caseosos, com necrose leve e ausência de células positivas para PAS.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Doença celíaca	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas gastrointestinais da doença celíaca e da doença de Whipple são semelhantes. No entanto, os sintomas intestinais da doença celíaca são amenizados com uma dieta sem glúten. A doença celíaca é frequentemente acompanhada por dermatite herpetiforme (doença de Duhring). 	<ul style="list-style-type: none"> A sorologia positiva para anticorpos antitransglutaminase apresenta alta sensibilidade e especificidade. As biópsias do intestino delgado revelam aumento de linfócitos intraepiteliais (classificação de Marsh), achatamento e vacuolização das vilosidades, hiperplasia das criptas, infiltração linfocítica, mas ausência de macrófagos positivos para PAS.
Espru tropical	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas gastrointestinais do espru tropical e da doença de Whipple são clinicamente indistinguíveis. 	<ul style="list-style-type: none"> A histologia do duodeno revela vilosidades achatadas, inflamação da camada íntima e infiltrados de células inflamatórias, mas ausência de macrófagos positivos para PAS.
Enteropatia causada por Mycobacterium avium-intracellulare	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas gastrointestinais da enteropatia causada por M avium-intracellulare (MAI) e da doença de Whipple são semelhantes. No entanto, a infecção por MAI geralmente se manifesta primeiro como tosse persistente e afeta, quase exclusivamente, os pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) ou outros pacientes gravemente imunossuprimidos. 	<ul style="list-style-type: none"> As biópsias duodenais positivas para M avium são também positivas para PAS mas, ao contrário das amostras da doença de Whipple, também são positivas para coloração de Ziehl-Neelsen.
Doença de Crohn com artrite reativa	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas gastrointestinais da doença de Crohn e da doença de Whipple são clinicamente indistinguíveis e a artrite reativa se assemelha ao comprometimento articular da doença de Whipple. 	<ul style="list-style-type: none"> As biópsias intestinais revelam sinais de inflamação, mas ausência de macrófagos positivos para PAS.

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento com antibióticos deve ser iniciado se o diagnóstico for confirmado. Em pacientes com um diagnóstico provisório da doença de Whipple, o tratamento recomendado com antibióticos não deve ser iniciado até que o diagnóstico da doença de Whipple seja confirmado ou até que todos os diagnósticos diferenciais possíveis sejam definitivamente excluídos. Em pacientes com um diagnóstico confirmado, a reação em cadeia da polimerase do líquido cefalorraquidiano (LCR) deve ser realizada antes do início do tratamento, independentemente de outros sintomas. Isso deve ser feito, pois a colonização assintomática do sistema nervoso central (SNC) é comum.

Diagnóstico confirmado

As recomendações de tratamento se baseiam em ensaios clínicos de tratamento, dados empíricos e estudos in vitro.[49] [77] [78] [79] [80] [81] A tetraciclina foi prescrita como tratamento de primeira linha, porém a taxa de recidiva após o tratamento com esse agente é alta e, portanto, seu uso não é recomendado.[49] [79] Há apenas um ensaio clínico de tratamento randomizado prospectivo que comparou o tratamento inicial com meropeném versus ceftriaxona, seguidos por 1 ano de tratamento com sulfametoxazol/trimetoprima.[80] Esse ensaio revelou que os tratamentos com ambos os esquemas antimicrobianos foram efetivos, já que não houve recidiva em 3 anos de acompanhamento. A ceftriaxona foi escolhida como tratamento inicial padrão em decorrência da administração única diária, que é vantajosa em comparação com a administração 3 vezes por dia de meropeném. Um segundo ensaio clínico de tratamento foi realizado e demonstrou a não inferioridade da redução para 3 meses em comparação com 1 ano do tratamento oral com sulfametoxazol/trimetoprima.[81] Entretanto, devido à menor qualidade da base de evidência obtida para o segundo ensaio clínico (que era não randomizado), as recomendações se aplicam a um ano de tratamento oral.

Atualmente, as recomendações padrão são de uma combinação de tratamento inicial com ceftriaxona ou benzilpenicilina por 2 semanas[12] [77] [78] seguida por terapia de manutenção com sulfametoxazol/trimetoprima por 1 ano.

Recomenda-se o uso de sulfametoxazol/trimetoprima em combinação com estreptomicina intramuscular como alternativa ao tratamento inicial padrão. Esse esquema também pode ser usado em pacientes alérgicos à penicilina. A combinação de doxiciclina com hidroxicloroquina pode ser usada como uma terapia de manutenção alternativa em pacientes alérgicos a sulfas. A combinação de tratamentos padrão pode ser administrada a pacientes com e sem comprometimento do SNC.

Embora a recomendação padrão da terapia inicial seja o uso de ceftriaxona intravenosa, um esquema oral pode ser considerado como uma opção de segunda linha em pacientes que não conseguem tolerar terapia intravenosa. O esquema oral é baseado principalmente em experiência clínica não publicada e em estudos in vitro, que demonstraram que a combinação de doxiciclina e hidroxicloroquina é a única combinação bactericida oral.[13] [77] [78] Em uma série de casos, essa abordagem de tratamento exclusivamente oral foi descrita como eficaz.[82] Além disso, essa combinação pode ser usada em pacientes que são alérgicos à ceftriaxona e à penicilina ou ao sulfametoxazol/trimetoprima. A terapia oral deve ser continuada por 1 ano ou até que o ácido desoxirribonucleico (DNA) bacteriano não seja mais observado em biópsias duodenais.

O esquema oral varia ligeiramente dependendo da ocorrência de comprometimento do SNC. Se o paciente não apresentar comprometimento do SNC, o tratamento recomendado é a doxiciclina em combinação com hidroxicloroquina. Se o paciente apresentar comprometimento do SNC, o tratamento

com sulfametoxazol/trimetoprima ou sulfadiazina deve ser usado em associação com doxiciclina e hidroxicloroquina.

As recidivas se tornaram raras com o uso de tratamento suficiente. No entanto, alguns pacientes não respondem adequadamente ao primeiro esquema de antibioticoterapia usado. Se os sinais clínicos ou a reação em cadeia da polimerase positiva para *T. whipplei* persistirem, o esquema de antibioticoterapia deverá ser alterado. No entanto, macrófagos positivos para ácido periódico de Schiff (PAS) serão encontrados por anos na mucosa duodenal e não são um sinal de recidiva.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)
pacientes sem comprometimento do sistema nervoso central (SNC)		
	1a	antibioticoterapia inicial
	mais	antibioticoterapia de manutenção
pacientes com comprometimento do sistema nervoso central (SNC)		
	1a	antibioticoterapia inicial
	mais	antibioticoterapia de manutenção

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

pacientes sem comprometimento do sistema nervoso central (SNC)

1a antibioticoterapia inicial

Opções primárias

» [ceftriaxona](#): 2 g por via intravenosa a cada 24 horas

OU

» [benzilpenicilina procaína](#): 1.2 g por via intramuscular a cada 24 horas

OU

» [benzilpenicilina sódica](#): 1.2 g por via intravenosa a cada 4 horas

OU

» [sulfametoxazol/trimetoprima](#): 800/160 mg por via oral três vezes ao dia

-e-

» [estreptomicina](#): 500 mg por via intramuscular a cada 12 horas

Opções secundárias

» [doxiciclina](#): 100 mg por via oral duas vezes ao dia

-e-

» [hidroxicloroquina](#): 200 mg por via oral três vezes ao dia

» As recomendações atuais padrão são de tratamento inicial com ceftriaxona ou com benzilpenicilina por 2 semanas.^{[12] [77] [78]}

» Recomenda-se o tratamento com sulfametoxazol/trimetoprima em combinação com estreptomicina intramuscular como uma alternativa ao tratamento inicial padrão. Esse esquema também pode ser usado em pacientes alérgicos à penicilina.

» Embora a recomendação padrão da terapia inicial seja o uso de ceftriaxona intravenosa, um esquema oral de combinação de doxiciclina e

Agudo

hidroxicloroquina pode ser considerado uma opção de segunda linha em pacientes que não conseguem tolerar terapia parenteral.

» Os antibióticos iniciais são usados por 14 dias e então são substituídos por uma dose de manutenção oral.

mais

antibioticoterapia de manutenção

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 800/160 mg por via oral duas vezes ao dia

Opções secundárias

» **doxiciclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

-e-

» **hidroxicloroquina**: 200 mg por via oral três vezes ao dia

» A terapia de manutenção padrão é com sulfametoxazol/trimetoprima por 1 ano.

» A combinação de doxiciclina com hidroxicloroquina pode ser usada como uma terapia de manutenção alternativa em pacientes alérgicos a sulfas.

pacientes com comprometimento do sistema nervoso central (SNC)

1a

antibioticoterapia inicial

Opções primárias

» **ceftriaxona**: 2 g por via intravenosa a cada 24 horas

OU

» **benzilpenicilina procaína**: 1.2 g por via intramuscular a cada 24 horas

OU

» **benzilpenicilina sódica**: 1.2 g por via intravenosa a cada 4 horas

OU

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 800/160 mg por via oral três vezes ao dia

-e-

Agudo

» **estreptomicina**: 500 mg por via intramuscular a cada 12 horas

Opções secundárias

» **doxiciclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

-e-

» **hidroxicloroquina**: 200 mg por via oral três vezes ao dia

-e-

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 800/160 mg por via oral três vezes ao dia

» As recomendações atuais padrão são de tratamento inicial com ceftriaxona ou com benzilpenicilina por 2 semanas.^{[12] [77] [78]}

» Recomenda-se o tratamento com sulfametoxazol/trimetoprima em combinação com estreptomicina intramuscular como uma alternativa ao tratamento inicial padrão. Esse esquema também pode ser usado em pacientes alérgicos à penicilina.

» Embora a recomendação padrão da terapia inicial seja o uso de ceftriaxona intravenosa, um esquema oral de combinação de doxiciclina e hidroxicloroquina pode ser considerado uma opção de segunda linha em pacientes que não conseguem tolerar terapia parenteral. No entanto, se o paciente apresentar comprometimento do SNC, o tratamento com sulfametoxazol/trimetoprima deve ser usado em associação com doxiciclina e hidroxicloroquina.

» Os antibióticos iniciais são usados por 14 dias e então são substituídos por uma dose de manutenção oral.

mais antibioticoterapia de manutenção

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **doxiciclina**: 100 mg por via oral duas vezes ao dia

-e-

» **hidroxicloroquina**: 200 mg por via oral três vezes ao dia

-e-

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 800/160 mg por via oral cinco vezes ao dia até que o resultado da reação em cadeia da polimerase do líquido cefalorraquidiano seja negativo, depois 800/160 mg duas vezes ao dia até o final do tratamento

Agudo

» A terapia de manutenção padrão é com sulfametoxazol/trimetoprima por 1 ano, associados à doxiciclina e hidroxicloroquina.

Recomendações

Monitoramento

Os parâmetros laboratoriais devem ser acompanhados 3, 6, 12, 24 e 36 meses após o início do tratamento. Os valores sanguíneos devem retornar ao normal semanas após o início do tratamento. O acompanhamento por endoscopia digestiva e histologia de amostras duodenais deve ser realizado 6, 12, 24 e 36 meses após o início do tratamento. Em alguns casos, macrófagos positivos para ácido periódico de Schiff (PAS) podem persistir.^[75] Para pacientes com comprometimento do sistema nervoso central (SNC), o acompanhamento por reação em cadeia da polimerase do líquido cefalorraquidiano (LCR) deve ser realizado 6 e 36 meses após o início do tratamento.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser instruídos a aderir ao tratamento antimicrobiano.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
deficits neurológicos persistentes	longo prazo	baixa
A infecção grave do sistema nervoso central (SNC) por <i>T. whipplei</i> pode causar dano tecidual irreversível em decorrência da própria infecção ou de reações inflamatórias locais do hospedeiro em resposta à infecção. Portanto, os deficits neurológicos persistentes refletem, na maioria dos casos, dano tecidual irreversível e infecção não persistente. No entanto, o líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com infecção do SNC deve ser avaliado regularmente durante o tratamento por meio da reação em cadeia da polimerase específica para <i>T. whipplei</i> para garantir que a <i>T. whipplei</i> seja erradicada.		
artrite persistente	longo prazo	baixa
A artrite de longa duração causada por <i>T. whipplei</i> pode causar dano grave à cartilagem e à cápsula articular. A lesão tecidual e a artrite podem persistir mesmo após a erradicação bem-sucedida da <i>T. whipplei</i> , uma vez que a cartilagem apresenta baixo potencial regenerativo. A reação em cadeia da polimerase específica e/ou a histologia do tecido sinovial devem ser usadas para garantir que a <i>T. whipplei</i> seja erradicada.		
síndrome inflamatória da reconstituição imune	variável	alta
Mais comum em pacientes imunocomprometidos antes do diagnóstico. ^[19] Febre e inflamação inespecífica ocorrem durante o ciclo da antibioticoterapia após uma melhora inicial dos sintomas. Deve ser tratada com medicamentos anti-inflamatórios.		
endocardite infecciosa	variável	baixa
A <i>Tropheryma whipplei</i> pode causar uma endocardite infecciosa com cultura negativa. ^[16] O diagnóstico é feito após ressecção valvar, seguida por análise molecular biológica ou histológica do material removido.		

Prognóstico

A doença de Whipple é uma infecção crônica fatal na ausência de tratamento e normalmente apresenta remissão completa com antibioticoterapia. No entanto, danos irreversíveis do sistema nervoso central (SNC) ou de articulações podem resultar em problemas persistentes, independentemente de colonização bacteriana. Há casos raros de resistência a sulfametoxazol/trimetoprima.[83] [84] Um tratamento alternativo deve ser usado nesses casos. A doença de Whipple pode apresentar recidiva se o tratamento for insuficiente, resultando em uma evolução muito mais grave da doença, especialmente se houver comprometimento do SNC.[85] [86]

Artigos principais

- 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;18:382-93.
- Raoult D, Ogata H, Audic S, et al. Tropheryma whipplei twist: a human pathogenic Actinobacteria with a reduced genome. Genome Res. 2003 Aug;13(8):1800-9. [Texto completo](#)
- Bentley SD, Maiwald M, Murphy LD, et al. Sequencing and analysis of the genome of the Whipple's disease bacterium Tropheryma whipplei. Lancet. 2003 Feb 22;361(9358):637-44.
- Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, et al. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. Lancet Infect Dis. 2008 Mar;8(3):179-90.
- Fenollar F, Puechal X, Raoult D. Whipple's disease. N Engl J Med. 2007 Jan 4;356(1):55-66.
- Dobbins WO. Whipple's disease. Springfield, IL: Thomas; 1987.
- Feurle GE, Moos V, Schinnerling K, et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple disease: a cohort study. Ann Int Med. 2010 Dec 7;153(11):710-7.
- Martinetti M, Biagi F, Badulli C, et al. The HLA alleles DRB1*13 and DQB1*06 are associated to Whipple's disease. Gastroenterology. 2009 Jun;136(7):2289-94.
- Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, et al. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. N Engl J Med. 1992 Jul 30;327(5):293-301.
- Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H, et al. Failure and relapse after treatment with trimethoprim/sulfamethoxazole in classic Whipple's disease. J Antimicrob Chemother. 2010 Sep;65(9):2005-12.

Referências

1. 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;18:382-93.
2. Raoult D, Ogata H, Audic S, et al. Tropheryma whipplei twist: a human pathogenic Actinobacteria with a reduced genome. Genome Res. 2003 Aug;13(8):1800-9. [Texto completo](#)
3. Bentley SD, Maiwald M, Murphy LD, et al. Sequencing and analysis of the genome of the Whipple's disease bacterium Tropheryma whipplei. Lancet. 2003 Feb 22;361(9358):637-44.
4. Schoniger-Hekele M, Petermann D, Weber B, et al. Tropheryma whipplei in the environment: survey of sewage plant influxes and sewage plant workers. Appl Environ Microbiol. 2007 Mar;73(6):2033-5. [Texto completo](#)

5. Maiwald M, Schuhmacher F, Ditton HJ, et al. Environmental occurrence of the Whipple's disease bacterium (*Tropheryma whippelii*). *Appl Environ Microbiol*. 1998 Feb;64(2):760-2. [Texto completo](#)
6. Fenollar F, Trani M, Davoust B, et al. Prevalence of asymptomatic *Tropheryma whippelii* carriage among humans and nonhuman primates. *J Infect Dis*. 2008 Mar 15;197(6):880-7. [Texto completo](#)
7. Ehrbar HU, Bauerfeind P, Dutly F, et al. PCR-positive tests for *Tropheryma whippelii* in patients without Whipple's disease. *Lancet*. 1999 Jun 26;353(9171):2214.
8. Amsler L, Bauernfeind P, Nigg C, et al. Prevalence of *Tropheryma whippelii* DNA in patients with various gastrointestinal diseases and in healthy controls. *Infection*. 2003 Mar;31(2):81-5.
9. Maibach RC, Dutly F, Altwegg M. Detection of *Tropheryma whippelii* DNA in feces by PCR using a target capture method. *J Clin Microbiol*. 2002 Jul;40(7):2466-71. [Texto completo](#)
10. Zinkernagel AS, Gmur R, Fenner L, et al. Marginal and subgingival plaque: a natural habitat of *Tropheryma whippelii*? *Infection*. 2003 Mar;31(2):86-91.
11. Rolain JM, Fenollar F, Raoult D. False positive PCR detection of *Tropheryma whippelii* in the saliva of healthy people. *BMC Microbiol*. 2007 May 29;7:48. [Texto completo](#)
12. Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, et al. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis*. 2008 Mar;8(3):179-90.
13. Fenollar F, Puechal X, Raoult D. Whipple's disease. *N Engl J Med*. 2007 Jan 4;356(1):55-66.
14. Dobbins WO 3rd. Is there an immune deficit in Whipple's disease? *Dig Dis Sci*. 1981 Mar;26(3):247-52.
15. Dobbins WO. Whipple's disease. Springfield, IL: Thomas; 1987.
16. Gubler JG, Kuster M, Dutly F, et al. Whipple endocarditis without overt gastrointestinal disease: report of four cases. *Ann Intern Med*. 1999 Jul 20;131(2):112-6.
17. Weber U, Morf MH, Gubler JG, et al. Spondylodiscitis as the first manifestation of Whipple's disease: a removal worker with chronic low back pain. *Clin Rheumatol*. 2003 Dec;22(6):443-6.
18. Pruss H, Katchanov J, Zschenderlein R, et al. A patient with cerebral Whipple disease with gastric involvement but no gastrointestinal symptoms: a consequence of local protective immunity? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Aug;78(8):896-8.
19. Feurle GE, Moos V, Schinnerling K, et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple disease: a cohort study. *Ann Int Med*. 2010 Dec 7;153(11):710-7.
20. von Herbay A, Ditton HJ, Schuhmacher F, et al. Whipple's disease: staging and monitoring by cytology and polymerase chain reaction analysis of cerebrospinal fluid. *Gastroenterology*. 1997 Aug;113(2):434-41.

21. Martinetti M, Biagi F, Badulli C, et al. The HLA alleles DRB1*13 and DQB1*06 are associated to Whipple's disease. *Gastroenterology*. 2009 Jun;136(7):2289-94.
22. Marth T, Raoult D. Whipple's disease. *Lancet*. 2003 Jan 18;361(9353):239-46.
23. Raoult D, Fenollar F, Rolain JM, et al. Tropheryma whipplei in children with gastroenteritis. *Emerg Infect Dis*. 2010 May;16(5):776-82. [Texto completo](#)
24. Fenollar F, Trape JF, Bassene H, et al. Tropheryma whipplei in fecal samples from children, Senegal. *Emerg Infect Dis*. 2009 Jun;15(6):922-4. [Texto completo](#)
25. Moos V, Kunkel D, Marth T, et al. Reduced peripheral and mucosal Tropheryma whipplei-specific Th1 response in patients with Whipple's disease. *J Immunol*. 2006 Aug 1;177(3):2015-22. [Texto completo](#)
26. Bonhomme CJ, Renesto P, Nandi S, et al. Serological microarray for a paradoxical diagnostic of Whipple's disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 Oct;27(10):959-68.
27. Desnues B, Ihrig M, Raoult D, et al. Whipple's disease: a macrophage disease. *Clin Vaccine Immunol*. 2006 Feb;13(2):170-8. [Texto completo](#)
28. Bai JC, Sen L, Diez R, et al. Impaired monocyte function in patients successfully treated for Whipple's disease. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 1996;26(2):85-9.
29. Lukacs G, Dobi S, Szabo M. A case of Whipple's disease with repeated operations for ileus and complete cure. *Acta Hepatogastroenterol (Stuttg)*. 1978 Jun;25(3):238-42.
30. Ghigo E, Capo C, Aurouze M, et al. Survival of Tropheryma whipplei, the agent of Whipple's disease, requires phagosome acidification. *Infect Immun*. 2002 Mar;70(3):1501-6. [Texto completo](#)
31. Marth T, Roux M, von Herbay A, et al. Persistent reduction of complement receptor 3 alpha-chain expressing mononuclear blood cells and transient inhibitory serum factors in Whipple's disease. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994 Aug;72(2):217-26.
32. Ectors N, Geboes K, De Vos R, et al. Whipple's disease: a histological, immunocytochemical and electronmicroscopic study of the immune response in the small intestinal mucosa. *Histopathology*. 1992 Jul;21(1):1-12.
33. Kalt A, Schneider T, Ring S, et al. Decreased levels of interleukin-12p40 in the serum of patients with Whipple's disease. *Int J Colorectal Dis*. 2006 Mar;21(2):114-20.
34. Marth T, Neurath M, Cuccherini BA, et al. Defects of monocyte interleukin 12 production and humoral immunity in Whipple's disease. *Gastroenterology*. 1997 Aug;113(2):442-8.
35. Desnues B, Lepidi H, Raoult D, et al. Whipple disease: intestinal infiltrating cells exhibit a transcriptional pattern of M2/alternatively activated macrophages. *J Infect Dis*. 2005 Nov 1;192(9):1642-6. [Texto completo](#)
36. Moos V, Schmidt C, Geelhaar A, et al. Impaired immune functions of monocytes and macrophages in Whipple's disease. *Gastroenterology*. 2010 Jan;138(1):210-20.

37. Marth T, Kleen N, Stallmach A, et al. Dysregulated peripheral and mucosal Th1/Th2 response in Whipple's disease. *Gastroenterology*. 2002 Nov;123(5):1468-77.
38. Schoedon G, Goldenberger D, Forrer R, et al. Deactivation of macrophages with interleukin-4 is the key to the isolation of *Tropheryma whippelii*. *J Infect Dis*. 1997 Sep;176(3):672-7.
39. Friedmann AC, Perera GK, Jayaprakasam A, et al. Whipple's disease presenting with symmetrical panniculitis. *Br J Dermatol*. 2004 Oct;151(4):907-11.
40. Tarroch X, Vives P, Salas A, et al. Subcutaneous nodules in Whipple's disease. *J Cutan Pathol*. 2001 Aug;28(7):368-70.
41. Helliwell TR, Appleton RE, Mapstone NC, et al. Dermatomyositis and Whipple's disease. *Neuromuscul Disord*. 2000 Jan;10(1):46-51.
42. Kwee D, Fields JP, King LE Jr. Subcutaneous Whipple's disease. *J Am Acad Dermatol*. 1987 Jan;16(1 Pt 2):188-90.
43. Cho C, Linscheer WG, Hirschhorn MA, et al. Sarcoidlike granulomas as an early manifestation of Whipple's disease. *Gastroenterology*. 1984 Oct;87(4):941-7.
44. Viteri AL, Stinson JC, Barnes MC, et al. Rod-shaped organism in the liver of a patient with Whipple's disease. *Dig Dis Sci*. 1979 Jul;24(7):560-4.
45. Puget M, Iwaz J, Tristan A, et al. Whipple's disease with muscle impairment. *Muscle Nerve*. 2006 Dec;34(6):794-8.
46. Misbah SA, Stirzaker D, Ozols B, et al. Anonymous survey of blood donors by polymerase chain reaction for *Tropheryma whippelii*. *QJM*. 1999 Jan;92(1):61. [Texto completo](#)
47. Mahnel R, Kalt A, Ring S, et al. Immunosuppressive therapy in Whipple's disease patients is associated with the appearance of gastrointestinal manifestations. *Am J Gastroenterol*. 2005 May;100(5):1167-73.
48. Louis ED, Lynch T, Kaufmann P, et al. Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. *Ann Neurol*. 1996 Oct;40(4):561-8.
49. Keinath RD, Merrell DE, Vlietstra R, et al. Antibiotic treatment and relapse in Whipple's disease: long-term follow-up of 88 patients. *Gastroenterology*. 1985 Jun;88(6):1867-73.
50. Durand DV, Lecomte C, Cathebras P, et al. Whipple disease: clinical review of 52 cases. The SNFMI Research Group on Whipple Disease. *Societe Nationale Francaise de Medecine Interne. Medicine (Baltimore)*. 1997 May;76(3):170-84.
51. Gerard A, Sarrot-Reynauld F, Liozon E, et al. Neurologic presentation of Whipple disease: report of 12 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2002 Nov;81(6):443-57.
52. Messori A, Di Bella P, Polonara G, et al. An unusual spinal presentation of Whipple disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 May;22(5):1004-8. [Texto completo](#)

53. Mendel E, Khoo LT, Go JL, et al. Intracerebral Whipple's disease diagnosed by stereotactic biopsy: a case report and review of the literature. *Neurosurgery*. 1999 Jan;44(1):203-9.
54. Feurle GE, Utz G, Kies D, et al. Neurological manifestations of Whipple's disease. *Schweiz Med Wochenschr*. 1976 Nov 20;106(47):1642-6.
55. Feurle GE, Volk B, Waldherr R. Cerebral Whipple's disease with negative jejunal histology. *N Engl J Med*. 1979 Apr 19;300(16):907-8.
56. von Herbay A, Otto HF, Stolte M, et al. Epidemiology of Whipple's disease in Germany: analysis of 110 patients diagnosed in 1965-95. *Scand J Gastroenterol*. 1997 Jan;32(1):52-7.
57. Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease. *Clin Vaccine Immunol*. 2001;8(1):1-8. [Texto completo](#)
58. Fenollar F, Raoult D. Molecular techniques in Whipple's disease. *Expert Rev Mol Diagn*. 2001 Sep;1(3):299-309.
59. Maiwald M, von Herbay A, Persing DH, et al. Tropheryma whippelii DNA is rare in the intestinal mucosa of patients without other evidence of Whipple disease. *Ann Intern Med*. 2001 Jan 16;134(2):115-9. [Texto completo](#)
60. Misbah SA, Mapstone NP. Whipple's disease revisited. *J Clin Pathol*. 2000 Oct;53(10):750-5. [Texto completo](#)
61. Krober SM, Kaiserling E, Horny HP, et al. Primary diagnosis of Whipple's disease in bone marrow. *Hum Pathol*. 2004 Apr;35(4):522-5.
62. Walter R, Bachmann SP, Schaffner A, et al. Bone marrow involvement in Whipple's disease: rarely reported, but really rare? *Br J Haematol*. 2001 Mar;112(3):677-9. [Texto completo](#)
63. Lepidi H, Fenollar F, Gerolami R, et al. Whipple's disease: immunospecific and quantitative immunohistochemical study of intestinal biopsy specimens. *Hum Pathol*. 2003 Jun;34(6):589-96.
64. Baisden BL, Lepidi H, Raoult D, et al. Diagnosis of Whipple disease by immunohistochemical analysis: a sensitive and specific method for the detection of Tropheryma whippelii (the Whipple bacillus) in paraffin-embedded tissue. *Am J Clin Pathol*. 2002 Nov;118(5):742-8.
65. Sinha S, Satishchandra P, Gayathri N, et al. Progressive myoclonic epilepsy: a clinical, electrophysiological and pathological study from South India. *J Neurol Sci*. 2007 Jan 15;252(1):16-23.
66. Giuffre B, Parini R, Rizzuti T, et al. Severe neonatal onset of glycogenosis type IV: clinical and laboratory findings leading to diagnosis in two siblings. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27(5):609-19.
67. Kulczycki J, Collinge J, Lojkowska W, et al. Report on the first Polish case of the Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome. *Folia Neuropathol*. 2001;39(1):27-31.
68. Wilson KH, Blitchington R, Frothingham R, et al. Phylogeny of the Whipple's-disease-associated bacterium. *Lancet*. 1991 Aug 24;338(8765):474-5.

69. Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, et al. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med*. 1992 Jul 30;327(5):293-301.
70. La Scola B, Fenollar F, Fournier PE, et al. Description of *Tropheryma whipplei* gen. nov., sp. nov., the Whipple's disease bacillus. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2001 Jul;51(Pt 4):1471-9.
71. Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2003;5:379-385.
72. von Herbay A, Ditton HJ, Maiwald M. Diagnostic application of a polymerase chain reaction assay for the Whipple's disease bacterium to intestinal biopsies. *Gastroenterology*. 1996 Jun;110(6):1735-43.
73. Fenollar F, Fournier PE, Raoult D, et al. Quantitative detection of *Tropheryma whipplei* DNA by real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2002 Mar;40(3):1119-20. [Texto completo](#)
74. Ramzan NN, Loftus E Jr, Burgart LJ, et al. Diagnosis and monitoring of Whipple disease by polymerase chain reaction. *Ann Intern Med*. 1997 Apr 1;126(7):520-7.
75. von Herbay A, Maiwald M, Ditton HJ, et al. Histology of intestinal Whipple's disease revisited: a study of 48 patients. *Virchows Arch*. 1996 Dec;429(6):335-43.
76. Kowalczywska M, Fenollar F, Lafitte D, et al. Identification of candidate antigen in Whipple's disease using a serological proteomic approach. *Proteomics*. 2006 Jun;6(11):3294-3305.
77. Boulos A, Rolain JM, Raoult D. Antibiotic susceptibility of *Tropheryma whipplei* in MRC5 cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Mar;48(3):747-52. [Texto completo](#)
78. Boulos A, Rolain JM, Mallet MN, et al. Molecular evaluation of antibiotic susceptibility of *Tropheryma whipplei* in axenic medium. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Feb;55(2):178-81. [Texto completo](#)
79. Feurle GE, Marth T. An evaluation of antimicrobial treatment for Whipple's disease: tetracycline versus trimethoprim-sulfamethoxazole. *Dig Dis Sci*. 1994 Aug;39(8):1642-8.
80. Feurle GE, Junga NS, Marth T. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. *Gastroenterology*. 2010 Feb;138(2):478-86.
81. Feurle GE, Moos V, Bläker H, et al. Intravenous ceftriaxone, followed by 12 or three months of oral treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole in Whipple's disease. *J Infect*. 2013 Mar;66(3):263-70.
82. Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H, et al. Treatment of classic Whipple's disease: from in vitro results to clinical outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Jan;69(1):219-27.
83. Fenollar F, Rolain JM, Alric L, et al. Resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole and *Tropheryma whipplei*. *Int J Antimicrob Agents*. 2009 Sep;34(3):255-9.
84. Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H, et al. Failure and relapse after treatment with trimethoprim/sulfamethoxazole in classic Whipple's disease. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Sep;65(9):2005-12.
85. Marumganti AR, Murphy TF. Whipple's disease: neurological relapse presenting as headache for two years. *J Gen Intern Med*. 2008 Dec;23(12):2131-3.

86. Garas G, Cheng WS, Abrugiato R, et al. Clinical relapse in Whipple's disease despite maintenance therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Oct;15(10):1223-6.

Imagens

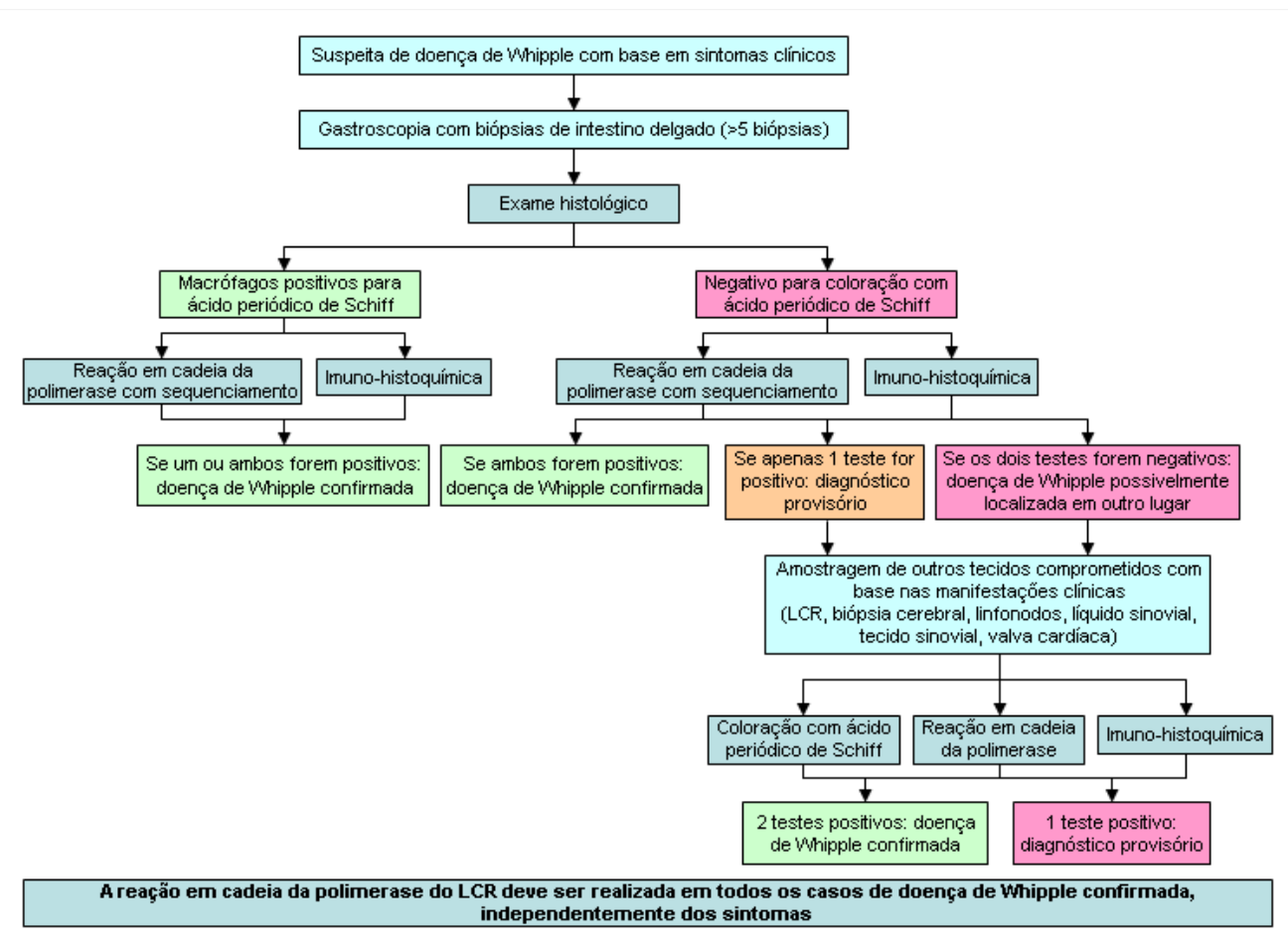


Figura 1: Hierarquia recomendada para o diagnóstico da doença de Whipple

Do acervo da Dra. Verena Moos

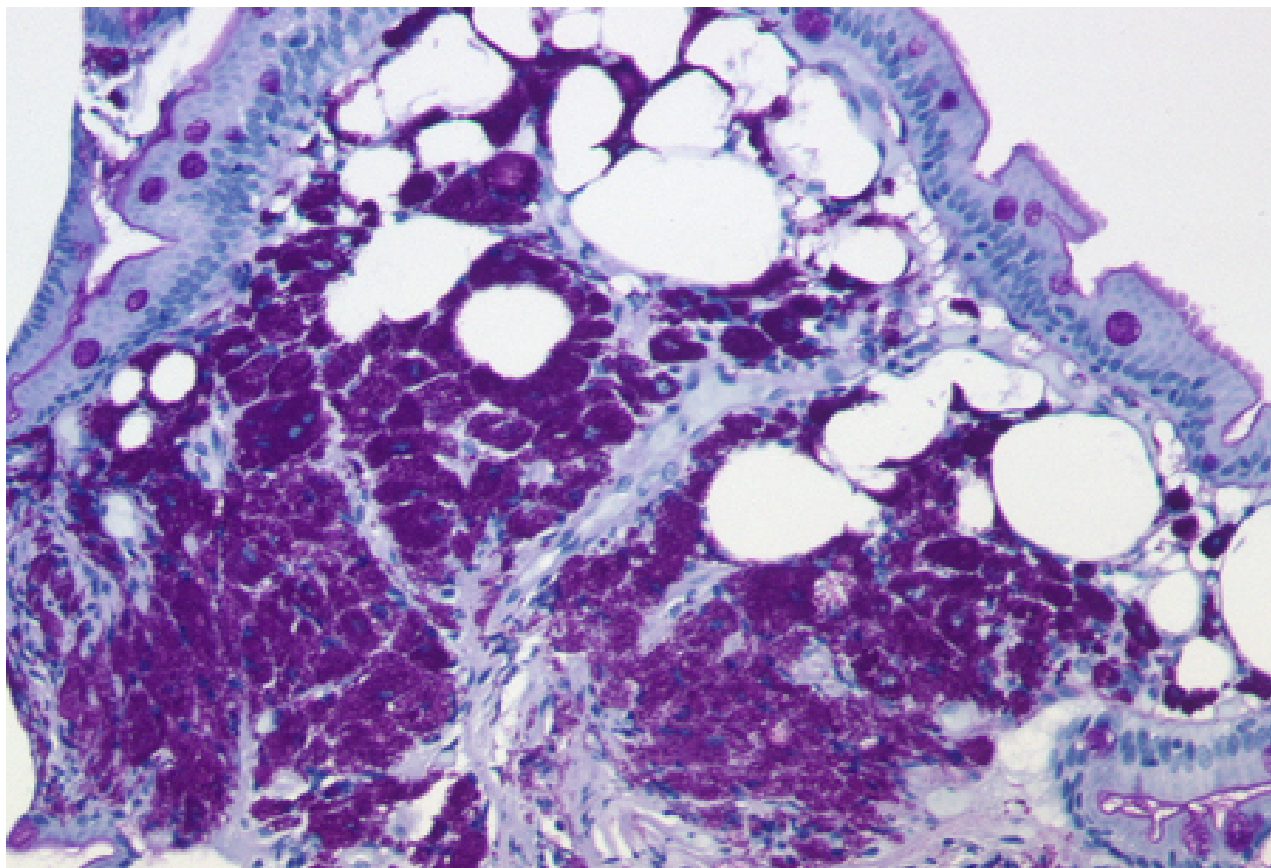


Figura 2: Macrófagos e vasos linfáticos positivos para ácido periódico de Schiff na mucosa duodenal

Do acervo do Professor Christoph Loddenkemper, Departamento de Patologia, Charité, CBF, Berlin

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 21, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Thomas Schneider, MD, PhD

Professor

Medical Department I, Charité - University Medicine Berlin, CBF, Berlin, Germany

DIVULGAÇÕES: TS is an author of a number of references cited in this monograph.

Verena Moos, PhD

Scientist

Medical Department I, Charité - University Medicine Berlin, CBF, Berlin, Germany

DIVULGAÇÕES: VM is an author of a number of references cited in this monograph.

// Colegas revisores:

Stephen G. Baum, MD

Professor of Medicine

Department of Microbiology and Immunology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY

DIVULGAÇÕES: SGB declares that he has no competing interests.

Chris Huston, MD

Assistant Professor of Medicine

Division of Infectious Diseases, University of Vermont, Burlington, VT

DIVULGAÇÕES: CH declares that he has no competing interests.