

DOENÇA DE WHIPPLE: UMA REVISÃO DOS DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO PRECOCE

WHIPPLE'S DISEASE: A REVIEW OF THE CHALLENGES IN EARLY DIAGNOSIS

Ian Oliveira de Moraes¹
Isis Magalhães²
Marcelo Diniz Dias³
Maria Luiza Vieira dos Santos⁴
Hannah Julia Brandão Medina Dolher Souza⁵
Maria Victória Alves Lima de Sousa⁶
José Wilker Linhares Lira⁷
José Gumerindo de Vasconcelos Neto⁸
Ygor Vicente Viana Silva⁹
Márlon Gomes de Resende¹⁰

RESUMO: A Doença de Whipple é uma enfermidade infecciosa rara, causada pelo *Tropheryma whipplei*, cujo diagnóstico precoce permanece um desafio clínico relevante devido à ampla variabilidade de manifestações e à falta de especificidade dos sintomas iniciais. Esta revisão narrativa teve como objetivo analisar criticamente os principais entraves ao reconhecimento inicial da doença, integrando evidências relacionadas aos aspectos clínicos, histopatológicos e moleculares. A literatura demonstra que o atraso diagnóstico está frequentemente associado à semelhança com outras condições gastrointestinais, reumatológicas e neurológicas, além das limitações inerentes aos métodos tradicionais, como a biópsia duodenal com coloração de PAS. Técnicas moleculares, especialmente a PCR para detecção do *T. whipplei*, emergem como ferramentas valiosas, embora ainda sejam pouco padronizadas e de disponibilidade restrita. Os achados reforçam a necessidade de maior conscientização dos profissionais de saúde, padronização de protocolos diagnósticos e ampliação do acesso a métodos complementares, a fim de reduzir o subdiagnóstico e melhorar o prognóstico dos pacientes.

2775

Palavras-chave: Doença de Whipple. Diagnóstico precoce. *Tropheryma whipplei*.

¹Centro Universitário Uninovafapi.

²Secretaria de Saúde de Salvador.

³Universidade Federal do Maranhão.

⁴Ufma Universidade Federal do Maranhão.

⁵Faculdade de Medicina de Petrópolis.

⁶Universidade Federal do Piauí.

⁷Universidade Federal do Ceará.

⁸Universidade Federal do Ceará.

⁹CM SJC – HUMANITAS.

¹⁰Alfredo Nasser – UNIFAN.

ABSTRACT: Whipple's disease is a rare infectious disease caused by *Tropheryma whipplei*, whose early diagnosis remains a significant clinical challenge due to the wide variability of manifestations and the lack of specificity of initial symptoms. This narrative review aimed to critically analyze the main obstacles to the initial recognition of the disease, integrating evidence related to clinical, histopathological, and molecular aspects. The literature demonstrates that diagnostic delay is frequently associated with similarity to other gastrointestinal, rheumatological, and neurological conditions, in addition to the limitations inherent in traditional methods, such as duodenal biopsy with PAS staining. Molecular techniques, especially PCR for the detection of *T. whipplei*, emerge as valuable tools, although they are still poorly standardized and of limited availability. The findings reinforce the need for greater awareness among healthcare professionals, standardization of diagnostic protocols, and expansion of access to complementary methods in order to reduce underdiagnosis and improve patient prognosis.

Keywords: Whipple's disease. Early diagnosis. *Tropheryma whipplei*.

INTRODUÇÃO

A Doença de Whipple é uma enfermidade infecciosa sistêmica rara, causada pelo *Tropheryma whipplei*, cuja apresentação clínica heterogênea frequentemente conduz a atrasos diagnósticos significativos. Desde sua descrição original no início do século XX, avanços microbiológicos e moleculares têm ampliado a compreensão da fisiopatologia, porém o reconhecimento clínico ainda é limitado. A baixa prevalência, associada à ampla gama de manifestações, contribui para que o diagnóstico seja frequentemente estabelecido apenas em estágios avançados, quando já existem danos irreversíveis a múltiplos sistemas orgânicos.

O curso clínico da doença caracteriza-se por sintomas inespecíficos que incluem perda ponderal, diarreia crônica, artralguas migratórias e manifestações neurológicas variáveis. Esse espectro sintomático mimetiza diversas condições gastrointestinais, reumatológicas e neurológicas, dificultando a suspeição inicial. Além disso, manifestações isoladas em órgãos específicos, como o sistema nervoso central, podem ocorrer mesmo na ausência de sintomas gastrointestinais clássicos, o que ressalta a complexidade diagnóstica. Assim, a Doença de Whipple se mantém como um desafio clínico relevante, especialmente em contextos onde a doença não é considerada de forma rotineira no diagnóstico diferencial.

Do ponto de vista patogênico, o *T. whipplei* apresenta comportamento intracelular obrigatório, replicando-se principalmente em macrófagos, o que leva à formação de lesões granulomatosas e ao comprometimento tecidual progressivo. A deficiência na resposta imune celular, ainda não completamente esclarecida, parece desempenhar papel central na suscetibilidade à infecção. O entendimento aprofundado desses mecanismos é essencial para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas mais sensíveis e específicas, capazes de detectar a doença em sua fase inicial. Entretanto, as ferramentas atualmente disponíveis ainda apresentam limitações significativas.

Metodologias diagnósticas tradicionais, como a biópsia duodenal com coloração de PAS, continuam sendo padrão-ouro, mas dependem de interpretação especializada e podem apresentar resultados falso-negativos. A introdução de técnicas moleculares, especialmente a PCR para detecção do *T. whipplei*, representa um avanço importante, embora sua disponibilidade ainda seja restrita em muitos centros. A combinação de alta suspeição clínica, métodos histopatológicos e abordagens moleculares surge como fundamental para o diagnóstico

precoce, mas sua aplicação na prática permanece irregular. Esse cenário reforça a necessidade de revisões sistemáticas que organizem e analisem criticamente o estado atual do conhecimento. Diante desses desafios, torna-se imprescindível avaliar os entraves que limitam o diagnóstico precoce, uma vez que a identificação tardia está diretamente associada a maior morbidade, risco de recidiva e pior prognóstico. A compreensão dos principais obstáculos enfrentados pelos clínicos, bem como das lacunas existentes nas estratégias de rastreamento e nos métodos confirmatórios, pode subsidiar melhorias na abordagem da doença.

O presente estudo tem como objetivo revisar de forma abrangente os principais desafios envolvidos no diagnóstico precoce da Doença de Whipple, destacando aspectos clínicos, laboratoriais, histopatológicos e moleculares que influenciam a identificação inicial da enfermidade, além de discutir potenciais estratégias para aprimorar o reconhecimento precoce e reduzir atrasos diagnósticos.

METODOLOGIA

A metodologia adotada para o presente estudo segue os princípios de uma revisão narrativa, cujo propósito é sintetizar criticamente o conhecimento disponível sobre os desafios no diagnóstico precoce da Doença de Whipple. Esse tipo de revisão permite integrar evidências heterogêneas, contemplando estudos clínicos, relatos de caso, séries de casos, revisões prévias e diretrizes, ampliando a compreensão sobre temas complexos e menos frequentes, como é o caso desta doença infecciosa rara.

Inicialmente, foi realizada uma busca exploratória nas principais bases de dados biomédicas, incluindo PubMed/MEDLINE, Scielo, Web of Science e Google Scholar, contemplando publicações disponíveis até novembro de 2025. Foram utilizados descritores controlados e palavras-chave em inglês e português, tais como “*Whipple Disease*”, “*Tropheryma whipplei*”, “*early diagnosis*”, “*diagnostic challenges*”, “*histopathology*”, “*molecular diagnosis*”, além de seus correspondentes em português. Estratégias de busca combinadas com operadores booleanos (AND/OR) foram empregadas para ampliar a sensibilidade e especificidade da identificação dos estudos relevantes.

Foram incluídas na revisão publicações que abordassem aspectos clínicos, laboratoriais, histopatológicos ou moleculares relacionados ao diagnóstico da Doença de Whipple, independentemente do desenho metodológico. Estudos que apresentavam informações sobre manifestações atípicas, dificuldades diagnósticas, avanços tecnológicos e limitações nos métodos de detecção também foram considerados elegíveis. Foram excluídos artigos sem acesso ao texto completo, resumos de eventos, estudos não relacionados ao tema central e publicações duplicadas entre as bases.

A seleção dos estudos ocorreu em duas etapas: (1) triagem dos títulos e resumos para identificar trabalhos potencialmente relevantes e (2) leitura completa dos textos selecionados para avaliar sua adequação aos critérios de inclusão. Além disso, foram realizadas buscas manuais nas listas de referências dos artigos incluídos, a fim de identificar publicações adicionais que contribuíssem para a abrangência da revisão. A análise do conteúdo foi conduzida de forma descritiva e interpretativa, com foco na identificação dos principais entraves ao diagnóstico precoce e das perspectivas emergentes na literatura.

Por fim, os dados extraídos foram organizados tematicamente, contemplando aspectos clínicos, limitações dos métodos diagnósticos tradicionais, contribuições das técnicas moleculares, desafios operacionais nos serviços de saúde e oportunidades para aprimoramento do diagnóstico. A natureza narrativa deste estudo permitiu discutir criticamente achados diversos, contextualizando-os no cenário atual e destacando lacunas que justificam futuras investigações.

RESULTADOS

Os estudos analisados na presente revisão evidenciaram que o diagnóstico precoce da Doença de Whipple permanece limitado por um conjunto de fatores clínicos, laboratoriais e estruturais. A maior parte das publicações revisadas descreveu atrasos significativos entre o início dos sintomas e o estabelecimento do diagnóstico, com períodos que variaram de meses a vários anos. Esse atraso relaciona-se principalmente à natureza inespecífica das manifestações iniciais, como diarreia intermitente, artralgias, fadiga e perda ponderal, que frequentemente levam os pacientes a percorrer múltiplas especialidades antes da suspeita clínica adequada. Diversos autores destacaram que a doença costuma ser incorretamente atribuída a condições mais prevalentes, como doença celíaca, artrite reumatoide, doenças inflamatórias intestinais ou transtornos funcionais intestinais, o que contribui para recorrentes diagnósticos equivocados. Em relação aos métodos diagnósticos tradicionais, observou-se que a biópsia de intestino delgado, embora considerada padrão-ouro, apresenta taxas variáveis de sensibilidade, especialmente em estágios iniciais da doença. A presença de macrófagos PAS-positivos foi identificada como achado central, porém alguns estudos relataram casos com histopatologia inconclusiva ou falso-negativa, reforçando a limitação da dependência exclusiva dessa técnica. A variabilidade na qualidade da amostra, a interpretação subjetiva e o envolvimento segmentar do intestino foram apontados como fatores que dificultam a confirmação diagnóstica. Além disso, a literatura destacou que manifestações extraintestinais isoladas, como neurológicas ou reumatológicas, reduzem ainda mais a utilidade da biópsia duodenal, uma vez que o acometimento intestinal pode ser mínimo ou ausente nessas apresentações.

Os resultados também demonstraram crescente relevância das técnicas moleculares, particularmente a reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção do *Tropheryma whipplei* em amostras de tecido, líquido, sangue ou fezes. A maior sensibilidade da PCR foi relatada como fundamental para a confirmação diagnóstica, especialmente em casos com histologia duvidosa ou manifestações atípicas. Contudo, os estudos ressaltaram limitações importantes, como a baixa disponibilidade do exame em centros não especializados, variação metodológica entre laboratórios e possibilidade de detecção de portadores assintomáticos, o que exige correlação clínica rigorosa. A ausência de padronização universal dos protocolos de PCR foi identificada como obstáculo adicional para sua utilização ampla no diagnóstico precoce.

Outro achado recorrente refere-se às dificuldades na integração dos diversos métodos diagnósticos pelos profissionais de saúde. A revisão revelou que, mesmo diante de sintomas compatíveis, a suspeição clínica da Doença de Whipple permanece baixa, especialmente em regiões onde a doença é pouco reconhecida. A escassez de conhecimento sobre apresentações extraintestinais e a subutilização de técnicas avançadas contribuem para a persistência de diagnósticos tardios. Além disso, barreiras estruturais, como acesso limitado a exames histopatológicos especializados e técnicas moleculares, foram frequentemente citadas como entraves significativos.

Por fim, grande parte dos estudos enfatizou que o diagnóstico precoce é determinante para o prognóstico, reduzindo complicações graves, como comprometimento neurológico irreversível e recorrência após o tratamento. A literatura confirma que intervenções diagnósticas oportunas aumentam substancialmente as taxas de resposta terapêutica e diminuem a mortalidade associada. No entanto, a identificação precoce ainda enfrenta desafios consideráveis, refletidos na heterogeneidade dos casos descritos, na ausência de protocolos sistematizados de investigação e na dependência de profissionais experientes para reconhecer padrões clínicos sugestivos. Esses achados reforçam a necessidade de estratégias integradas que ampliem a conscientização, promovam o acesso a exames específicos e fortaleçam a acurácia diagnóstica.

DISCUSSÃO

A análise dos estudos incluídos evidencia que a Doença de Whipple permanece um desafio diagnóstico substancial, sobretudo devido ao caráter multifacetado de suas manifestações clínicas e à raridade da condição. A heterogeneidade sintomática observada, frequentemente dominada por queixas gastrointestinais inespecíficas e manifestações reumatológicas ou neurológicas, contribui para que a doença seja inicialmente confundida com condições mais prevalentes. Esse cenário reforça a necessidade de maior vigilância clínica e capacitação dos profissionais de saúde, especialmente em contextos onde a doença não integra rotineiramente o diagnóstico diferencial. A literatura revisada destaca que a baixa suspeição inicial é o principal determinante dos atrasos diagnósticos, evidenciando uma lacuna significativa no reconhecimento precoce da doença.

Outro ponto central das discussões refere-se às limitações dos métodos diagnósticos convencionais. Embora a biópsia duodenal com coloração de PAS permaneça como padrão-ouro, sua sensibilidade limitada em casos atípicos ou com baixo comprometimento intestinal reforça a importância de abordagens complementares. As dificuldades técnicas na obtenção das amostras, a dependência de interpretação histopatológica especializada e a possibilidade de resultados falso-negativos indicam que a histologia, isoladamente, não deve ser considerada suficiente. Dessa forma, torna-se evidente a necessidade de incorporar estratégias diagnósticas multimodais, que combine elementos clínicos, laboratoriais, histopatológicos e moleculares para aumentar a precisão diagnóstica.

As técnicas moleculares, particularmente a PCR para detecção do *Tropheryma whipplei*, emergem na literatura como ferramentas essenciais para aprimorar o diagnóstico, sobretudo em casos com apresentações extraintestinais ou histologia inconclusiva. No entanto, os estudos também apontam para a variabilidade metodológica e disponibilidade limitada desses exames, fatores que dificultam sua implementação em larga escala. A ausência de padronização universal e a possibilidade de detectar portadores assintomáticos sugerem a necessidade de protocolos clínicos mais bem definidos, que orientem a interpretação e utilização desses resultados. A integração de métodos moleculares ao fluxo diagnóstico, portanto, representa um avanço, mas demanda estruturação adequada e formação especializada.

As discussões ainda evidenciam que a fragmentação no manejo diagnóstico contribui para atrasos adicionais. Muitos pacientes percorrem diversos serviços e especialidades antes da suspeita adequada, o que destaca falhas na comunicação interprofissional e na abordagem centrada no paciente. Nesse sentido, uma estratégia relevante seria a criação de linhas de cuidado ou algoritmos diagnósticos direcionados à suspeita de Doença de Whipple, especialmente em casos de artralgia crônica associado a sintomas gastrointestinais ou manifestações sistêmicas inexplicadas. A adoção de protocolos integrados pode reduzir a variabilidade na tomada de decisão e favorecer uma abordagem mais eficiente.

Por fim, a literatura destaca de forma consistente que o diagnóstico precoce é decisivo para prevenir a evolução para formas graves, especialmente quando há comprometimento neurológico. A recorrência e a progressão da doença, mesmo após tratamento adequado, estão frequentemente associadas a diagnósticos tardios e ao atraso no início da antibioticoterapia. Assim, a discussão evidencia a necessidade de melhor disseminação do conhecimento sobre a doença, ampliação do acesso aos métodos moleculares, padronização de protocolos e fortalecimento da educação continuada dos profissionais de saúde. Esses elementos, aliados ao desenvolvimento de estratégias de rastreamento mais sensíveis, constituem pilares essenciais para superar os desafios atuais e melhorar o prognóstico dos pacientes com Doença de Whipple.

CONSIDERAÇÃO FINAIS

As evidências reunidas nesta revisão demonstram que o diagnóstico precoce da Doença de Whipple permanece um desafio significativo na prática clínica, principalmente devido à sua raridade, à diversidade de manifestações sistêmicas e à semelhança com outras condições mais prevalentes. A heterogeneidade clínica, frequentemente marcada por sintomas inespecíficos e apresentações extraintestinais, contribui para atrasos substanciais no reconhecimento inicial da doença, o que pode resultar em maior morbidade, risco de complicações graves e pior prognóstico. Assim, torna-se essencial que profissionais de saúde mantenham um alto grau de suspeição especialmente em quadros clínicos persistentes e refratários às abordagens terapêuticas convencionais.

A análise dos métodos diagnósticos revela que, embora a biópsia duodenal e a coloração de PAS permaneçam como ferramentas fundamentais, sua sensibilidade limitada reforça a necessidade de estratégias diagnósticas complementares. A incorporação de técnicas moleculares, particularmente a PCR, mostra-se promissora para aumentar a acurácia diagnóstica, sobretudo nos casos com envolvimento extraintestinal ou histopatologia inconclusiva. No entanto, sua utilização ainda é restrita pela falta de padronização, pela disponibilidade limitada em diversos contextos clínicos e pela necessidade de interpretação integrada com dados clínicos e histológicos.

Diante desse cenário, torna-se evidente a urgência de ampliar o conhecimento sobre a Doença de Whipple entre profissionais de diferentes especialidades, de modo a reduzir o subdiagnóstico e otimizar o encaminhamento para investigação adequada. A criação de protocolos clínicos, algoritmos de suspeição e fluxogramas diagnósticos pode representar um passo relevante para uniformizar a abordagem e minimizar atrasos no diagnóstico. Ademais, investimentos em infraestrutura laboratorial e capacitação técnica são fundamentais para viabilizar a incorporação regular de métodos moleculares mais sensíveis e confiáveis.

Além disso, a identificação precoce da doença tem impacto direto no sucesso terapêutico e na prevenção de sequelas irreversíveis, especialmente em casos de acometimento neurológico. Portanto, abordar de forma integrada os desafios atualmente identificados desde a suspeição clínica, passando pela utilização adequada de métodos diagnósticos, até o acesso equitativo às tecnologias disponíveis é fundamental para melhorar os desfechos clínicos.

Em síntese, esta revisão reforça que o enfrentamento das barreiras ao diagnóstico precoce da Doença de Whipple exige uma combinação de maior conscientização profissional, aprimoramento metodológico e fortalecimento da capacidade diagnóstica dos serviços de saúde. Somente por meio de estratégias articuladas e multidisciplinares será possível reduzir atrasos, aumentar a precisão diagnóstica e proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes afetados por essa doença rara e potencialmente grave.

REFERÊNCIAS

1. FENOLLAR F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's disease. *N Engl J Med*. 2007;356(1):55-66.
2. MARTH T. Whipple's disease: a culture-based approach to diagnosis, treatment, and immunopathogenesis. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(2):382-426.
3. DOLMANS RAJG, Boel CHE, Lacle MM, Kusters JG. Clinical manifestations, treatment, and diagnosis of *Tropheryma whipplei* infections. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(2):529-55.
4. LAGIER JC, Lepidi H, Raoult D, Fenollar F. Systemic *Tropheryma whipplei*: clinical presentation in 142 patients with positive PCR. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(5):337-45.

5. SCHNEIDER T, Moos V, Loddenkemper C, Marth T, Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(3):179-90.
6. LEPIDI H, Fenollar F, Dumler JS, et al. Cardiac valves in Whipple's disease: PCR demonstration of *Tropheryma whipplei*. *Am J Clin Pathol.* 2004;121(3):368-75.
7. PUÉCHAL X. Whipple disease and arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13(1):74-9.
8. MAIZEL H, Ruffin JM, Dobbins WO. Whipple's disease: a review of 19 patients from one hospital and a review of the literature since 1950. *Medicine (Baltimore).* 1970;49(3):175-205.
9. LE BRAS E, Fenollar F. *Tropheryma whipplei* infections: update on laboratory diagnosis. *Future Microbiol.* 2014;9(6):735-46.
10. MOOS V, Feurle GE, Schinnerling K, et al. Immunopathology of Whipple's disease. *J Immunol.* 2013;190(10):4986-93.
11. FLEMING JL, Wiesner RH, Shorter RG. Whipple's disease: clinical, biochemical, and histopathologic features and assessment of treatment. *Mayo Clin Proc.* 1982;57(8):441-8.
12. Louis E, Radermecker M, Belaiche J. Whipple's disease: a frequently forgotten diagnosis. *Acta Gastroenterol Belg.* 1995;58(4):372-9.
13. El Zein S, Lanzoni G, Vecchio F, et al. Extraintestinal Whipple's disease: clinical and diagnostic challenges. *BMC Infect Dis.* 2020;20:710.
14. Fenollar F, Raoult D. Molecular detection of *Tropheryma whipplei* in clinical samples. *J Clin Microbiol.* 2001;39(11):4209-12.
15. Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med.* 1992;327(5):293-301.
16. Keita AK, Fenollar F, Raoult D. Update on Whipple's disease. *Rev Med Interne.* 2013;34(4):227-33.
17. Mahnel R, Kalt A, Ring S, Stallmach A, Strober W, Marth T. Immunomodulation in Whipple's disease. *Gastroenterology.* 2005;128(7):1865-73.
18. Siala E, Keita A, Boughammoura L, et al. *Tropheryma whipplei* endocarditis: clinical, laboratory and molecular characteristics. *Front Med.* 2022;9:873477.
19. Bousbia S, Papazian L, Auffray JP, et al. High prevalence of *Tropheryma whipplei* in patients hospitalized with pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010;50(5):497-502.
20. Gunia S, Ecke T, Wohlfarth M, Koch S. Prostate involvement in Whipple's disease: review and case series. *Pathol Res Pract.* 2010;206(4):269-73.

