



Revista Eletrônica Acervo Médico

Doença de Whipple

Whipple's disease

Enfermedad de Whipple

Thales Montela Marins¹, Leandro Henrique Varella Silva¹, Adriana Rodrigues Ferraz¹.

RESUMO

Objetivo: Reconhecer as manifestações clínicas da Doença de Whipple (DW) assim como seu diagnóstico e manejo clínico. **Revisão bibliográfica:** A DW é uma infecção rara provocada pelo bacilo *Tropheryma whipplei*, que por se tratar de uma bactéria comensal, suspeita-se que o desenvolvimento está associado a sutis alterações genéticas do indivíduo. A progressão da DW é lenta e ocorre por anos, com uma sintomatologia inicial relacionada a perda de peso, artralgia e distúrbios intestinais. A sintomatologia inespecífica inicial é sobreposta por alterações cardiovasculares, hepáticas, neurológicas, cutâneas e reumatológicas graves nos estágios mais avançados. A biópsia do intestino delgado com a utilização do ácido periódico-Schiff é o principal método diagnóstico, devendo ser confirmada a presença do bacilo pela reação em cadeia da polimerase. O tratamento com antibióticos por um período prolongado tem mostrado bons resultados na redução dos sintomas e na erradicação da bactéria, podendo alcançar a cura. **Considerações finais:** A DW é uma infecção multissistêmica com diversas formas de apresentação clínica e de difícil diagnóstico devido a sua baixa prevalência. O reconhecimento da DW como possível causa das manifestações clínicas é fundamental para a solicitação de exames diagnósticos específicos para a detecção do bacilo, e assim iniciar o correto tratamento e acompanhamento.

Palavras-chave: Doença de Whipple, *Tropheryma whipplei*, Infecção Persistente.

ABSTRACT

Objective: To recognize the clinical manifestations of Whipple's Disease (WD) as well as its diagnosis and clinical management. **Bibliographic review:** WD is a rare infection caused by the *Tropheryma whipplei* bacillus, which, as it is a commensal bacterium, is suspected to be associated with subtle genetic alterations in the individual. The progression of WD is slow and occurs over years, with initial symptoms related to weight loss, arthralgia and intestinal disorders. The initial nonspecific symptomatology is superimposed by severe cardiovascular, hepatic, neurological, cutaneous and rheumatological alterations in the more advanced stages. Biopsy of the small intestine using periodic acid-Schiff is the main diagnostic method, and the presence of the bacillus must be confirmed by polymerase chain reaction. Treatment with antibiotics for a prolonged period has shown good results in reducing symptoms and eradicating the bacteria, with the possibility of achieving a cure. **Final considerations:** WD is a multisystemic infection with several forms of clinical presentation and

¹ Universidade de Vassouras, Vassouras - RJ.

difficult diagnosis due to its low prevalence. Recognition of WD as a possible cause of clinical manifestations is fundamental for requesting specific diagnostic tests to detect the bacillus, and thus starting the correct treatment and follow-up.

Keywords: Whipple's Disease, *Tropheryma whipplei*, Persistent Infection.

RESUMEN

Objetivo: Reconocer las manifestaciones clínicas del Dolor de Whipple (WE), así como su diagnóstico y manejo clínico. **Revisión de la literatura:** WE es una infección rara causada por el bacilo *Tropheryma whipplei*, que, como bacteria comensal, se sospecha que está asociada con alteraciones genéticas en los individuos. La progresión del WE es lenta y ocurre a lo largo de dos años, con síntomas iniciales relacionados con pérdida de peso, artralgias y trastornos intestinales. Los cambios cardiovasculares, hepáticos, neurológicos, cutáneos y reumatológicos severos superan los síntomas inespecíficos iniciales en etapas más avanzadas. La biopsia con ácido peryódico de Schiff del intestino delgado es el principal método de diagnóstico y la presencia del bacilo debe confirmarse mediante la reacción celular de la polimerasa. El tratamiento con antibióticos durante un período prolongado ha mostrado buenos resultados en la reducción de dos síntomas y la erradicación de la bacteria, con posibilidad de curación. **Consideraciones finales:** El WE es una infección sistémica con diferentes formas de presentación clínica y de difícil diagnóstico por su baja prevalencia. El reconocimiento del WE como posible causa de las manifestaciones clínicas es fundamental para solicitar pruebas diagnósticas específicas para detectar el bacilo y así iniciar el tratamiento y seguimiento correctos.

Palabras clave: Enfermedad de Whipple, *Tropheryma whipplei*, Infección Persistente.

INTRODUÇÃO

A Doença de Whipple (DW) é uma infecção multissistêmica provocada pelo bacilo Gram-positivo *Tropheryma whipplei*. As manifestações clínicas da doença variam de acordo com a imunidade do hospedeiro, podendo ser apresentada de forma clássica, isolada ou assintomática. (KUCCHARZ EJ, et al., 2021; AZNAREZ PB, et al., 2022).

A DW é uma doença rara com dados epidemiológicos escassos. A prevalência global ainda é incerta, porém estudos apontam uma incidência aproximada de 12 casos por ano. Acomete preferencialmente indivíduos caucasianos do sexo masculino por volta dos 50 anos de idade. Acredita-se que há uma correlação entre a maior incidência entre os trabalhadores rurais e ao suposto fato do *T. whipplei* habitar o solo (DOLMANS RA, et al., 2017).

O *Tropheryma whipplei* apresenta uma membrana plasmática envolta por três camadas de parede celular. Devido a sua camada mais interna, o bacilo é facilmente corado pelo ácido periódico-Schiff, possibilitando a sua detecção durante biópsias. Ademais, pressupõem-se que a terceira camada seja formada por células do próprio hospedeiro, o que justificaria a falha da resposta imunológica (KUCCHARZ EJ, et al., 2021; HERBETTE M, et al., 2018).

Por ser uma doença crônica progressiva e multissistêmica, a DW acaba por mimetizar diversas outras patologias. Em sua forma clássica, as principais manifestações são decorrentes do acometimento do duodeno e jejuno, causando sintomas similares à doença inflamatória intestinal. Não obstante, devido ao tropismo do *T. whipplei*, também é comum serem encontrados sintomas articulares, neurológicos e cardíacos (KUKULL B, et al., 2021).

O método diagnóstico da DW é feito a partir da detecção do *T. whipplei* em pacientes sintomáticos. Por anos o diagnóstico era realizado somente pelos achados histológicos do tecido acometido, no entanto, o desenvolvimento da técnica de Reação de Cadeia de Polimerase (PCR) permitiu o sequenciamento e a

detecção do bacilo além dos achados histológicos, tornando-se o método mais sensível e específico. (KUCCHARZ EJ, et al., 2021; CREWS NR, et al., 2018).

Apesar de rara, por se tratar de uma infecção sistêmica possivelmente fatal e com diversas complicações, é de interesse médico saber reconhecer a DW como diagnóstico diferencial de afecções comuns. Desse modo, o objetivo do presente estudo é reconhecer as manifestações clínicas da doença de Whipple assim como seu diagnóstico e manejo clínico.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

A DW é uma infecção sistêmica provocada pelo *Tropheryma whipplei*, apresentando-se principalmente pela má absorção intestinal devido a colonização do duodeno e/ou jejuno pelo bacilo. Seus sintomas cardinais incluem a perda de peso, sintomas intestinais e artralgia. No entanto, apesar dos sintomas intestinais serem os mais prevalentes, alterações cardiovasculares, neurológicas, dermatológicas e hepáticas também podem estar presentes de forma concomitante ou isolada (SEOANE SMS, et al., 2019).

Identificada inicialmente em 1907 por George Whipple, a DW permaneceu como uma lipodistrofia intestinal de agente desconhecido até 1950, período no qual, por meio da microscopia eletrônica, foi possível a identificação do patógeno, sendo confirmado a presença do *T. whipplei* apenas em 1992 por meio da PCR do ácido ribonucleico ribossomal (rRNA) do tecido duodenal de um paciente (CARDOSO J, et al, 2020; CREWS NR, et al., 2018; DOLMANS RA, et al., 2017). Desde o seu sequenciamento, diversos estudos começaram a serem realizados acerca do *Tropheryma whipplei*, sendo constatado que sua soropositividade é muito maior que a prevalência da DW (0,00001%). Estima-se que o bacilo possa estar presente nas fezes de 1,5-7% da população em geral, além de 0,2-1,5% de positividade das amostras salivares de indivíduos saudáveis. Caracterizando o bacilo como comensal, e não como um patógeno obrigatório (PUÉCHAL X, 2019).

Não obstante, *T. whipplei* apresenta como seu reservatório exclusivo os seres humanos, e por ser um bacilo preferencialmente entérico, sua principal forma transmissão se dá por meio do contato direto com as fezes contaminadas. Como a transmissão fecal-oral é o principal meio de propagação do bacilo, e que a bactéria foi identificada nas fezes de diversos portadores assintomáticos, infere-se que por poucas pessoas desenvolverem a DW, acredita-se que há uma suscetibilidade genética que levam a sutis alterações das defesas imunológicas, propiciando o desenvolvimento da forma crônica (HUJOEL, et al., 2018).

Por se tratar de uma doença rara de difícil diagnóstico, a epidemiologia sobre a DW permanece obscura. A incidência anual da DW a partir da realização da biópsia duodenal é de 12 novos casos globalmente, dado limitado pela investigação apenas de pacientes com a sintomatologia clássica. Ademais, nota-se uma maior prevalência em pacientes brancos de meia-idade. Havendo ainda uma relação de 4:1 entre pacientes do sexo masculino quando comparados ao feminino (KUCCHARZ EJ, et al., 2021).

Fisiopatologia

A fisiopatologia da DW ainda carece de estudos, no entanto, a principal teoria baseia-se na capacidade da bactéria em evitar as defesas imunológicas e susceptibilidade genética. O *T. whipplei* além de ser um bacilo intracelular obrigatório, ele apresenta uma membrana plasmática envolta por três camadas de parede celular, sendo a camada mais externa provavelmente formada por células do hospedeiro. Portanto, em indivíduos sem qualquer predisposição genética e com boa atividade imunológica, a infecção pode ser completamente eliminada ou o indivíduo passa a ser portador assintomático (HERBETTE M, et al., 2018; da SILVA GAR, NETO JSP, 2017).

No entanto, caso o indivíduo venha apresentar uma predisposição genética, como é sugerido pela resposta disfuncional dos alelos do antígeno leucocitário humano DRB1*13 e DQB1*06, a bactéria cria um meio anti-inflamatório, levando a uma apresentação inadequada do antígeno e a uma imaturidade dos fagossomos dos macrófagos, fazendo com que ao internalizar a bactéria não seja capaz de destruí-la, levando a cronificação da doença (KUCCHARZ EJ, et al., 2021; PUÉCHAL X., 2019).

Manifestações clínicas

A DW pode ser expressa de forma aguda, quando há a identificação do *T. whipplei* com bacteremia, de forma crônica ou “clássica”, quando há sintomas sistêmicos da infecção com predomínio de sintomas intestinais, e de forma isolada, quando há acometimento sistêmico sem sintomas intestinais. O quadro clássico da doença ocorre a partir de anos de infecção silenciosa, levando a uma síndrome disabsortiva com diarreia, perda de peso, dor abdominal, associado linfadenopatia e a poliartralgia (CREWS NR, et al., 2018).

A partir de estudos realizados a partir da técnica de PCR, foi possível observar a presença do *T. whipplei* tanto na saliva quanto nas fezes de indivíduos sem qualquer manifestação clínica, sendo, portanto, portadores assintomáticos. E, por eliminarem os bacilos pelas fezes, acabam por serem transmissores para as demais pessoas (DOLMANS RA, et al., 2017; THORNTON CS, et al., 2019).

A sintomatologia dos pacientes portadores de DW crônica no momento do diagnóstico é muito inespecífica, sendo as queixas mais comuns a febre intermitente, perda de peso e sintomas intestinais. Podem apresentar um período prodromico de anos com poliartralgia e febre até o aparecimento dos primeiros sintomas intestinais, como dor abdominal, diarreia crônica e perda de peso. As manifestações neurológicas como comprometimento cognitivo e alteração de humor ocorrem na fase mais avançada da doença (SILVA GAR, NETO JSP, 2017). A característica primordial no estágio intermediário da doença, quando os sintomas intestinais aparecem, é o desenvolvimento de uma síndrome disabsortiva. Esses pacientes cursam com perda de peso expressiva, dores abdominais, diarreia crônica com a eliminação de restos alimentares e distensão abdominal. A eliminação de sangue e/ou muco nem sempre ocorre. Nessa fase, a DW “clássica” há o predomínio de distúrbios no intestino delgado, fazendo-se diagnóstico diferencial de doenças infiltrativas ou demais patologias disabsortivas, como doença celíaca, doença de Crohn e tuberculose intestinal (CARDOSO J, et al., 2020; TATSUKI M, et al., 2021).

As manifestações reumatológicas são as primeiras e as mais comuns sintomatologias extra-intestinais presentes nos pacientes com DW clássica. Costumam apresentar acometimento articular, muscular e ósseo, com um padrão migratório e recorrente, mimetizando quadro de artrite infecciosa. Bursite crônica e tenossinovite são as manifestações mais frequentes. Apesar de apresentarem os marcadores reumatológicos dentro da normalidade, todos os pacientes preenchem critérios para artrite reumatoide, sendo um importante diagnóstico diferencial, uma vez que nesses casos a terapia padrão com metotrexato não surte efeito (KUCCHARZ EJ, et al., 2021; TISON A, et al., 2021).

A doença neurológica provocada pelo *T. whipplei* é definida a partir da detecção da bactéria por meio da técnica PCR do líquido cefalorraquidiano. Nos casos da DW isolada, os pacientes podem cursar apenas com alterações cognitivas e comportamentais, convulsões, alterações neuro-oftalmológicas como nistagmo, oftalmoplegia e neurite retrobulbar. Outras manifestações neurológicas atípicas podem estar presentes, como a formação de cistos cerebrais, identificados por meio de ressonância nuclear magnética contrastada e confirmada por meio de biópsia (AZNAREZ PB, et al., 2022; KILANI M, et al., 2018).

As manifestações cardíacas da DW são atípicas, no entanto a apresentação mais comum se dá em forma de endocardite, sendo a presença de estruturas vegetantes encontradas em 50 a 75% dos casos durante a ecocardiografia. Calcificações e regurgitações valvares também podem ser encontradas. Apesar de levar a uma insuficiência cardíaca congestiva, quadros hipotensivos são raros, estando mais associados aos quadros de pericardite constritiva. O diagnóstico da doença cardíaca provocada pela DW normalmente só é realizado após a intervenção cirúrgica, visto que é uma afecção grave com necessidade de intervenção rápida, postergando assim a identificação do bacilo (THORNTON CS, et al., 2019).

Em alguns pacientes é possível encontrar manifestações vasculares, como a disseminação de êmbolos e formação de aneurismas. Há relatos de casos de pacientes que além das manifestações cardíacas cursaram com embolização arterial de membros inferiores, a alterações visuais por isquemia cerebral associado a embolia arterial de membro superior e aneurismas de artéria ulnar precedendo manifestações endocárdicas. Nos casos em que as queixas principais estão associadas a embolização sistêmica, podem não haver sintomas de infecção inicialmente (HE YT, et al., 2021).

Alterações cutâneas são excepcionais, mas em raros casos podem aparecer nódulos subcutâneos e placas eritematosas descamativas. A presença de achados histológicos a partir de amostras cutâneas são inespecíficos, apresentam padrão granulomatoso composto por agregados de histiócitos epitelióides, sendo a colocação por meio do ácido periódico-Schiff o principal meio de identificação do bacilo na biópsia (ZAYET S, et al., 2021).

Apesar de extremamente raros, há casos de acometimento hepático e biliar pela DW. As manifestações hepáticas como dores no quadrante superior direito e icterícia podem estar presentes mesmo na ausência dos sintomas intestinais. Apesar de incomum, quando presente, a ascite é provavelmente secundária a hipoproteinemia. Além disso, processos colestáticos severos, lesão e falência hepática aguda estão nos casos mais graves. (KUFTINEC G, et al., 2021).

Diagnóstico

Por se tratar de uma doença rara e com grande similaridade com diversas outras patologias, o diagnóstico da DW acaba por ser realizado na maioria dos casos nas fases avançadas da doença. Para que ocorra a identificação do *T. whipplei* é necessário reconhecer a forma clínica com que a doença se manifesta, para que assim possa ser guiado o melhor método diagnóstico (HERBETTE M, et al., 2018; KUCHARZ EJ, et al., 2021).

Atualmente existem dois métodos principais para alcançar o diagnóstico da DW. A PCR e a biópsia utilizando o ácido periódico-Schiff são os meios mais utilizados para a identificação do bacilo. A identificação do *T. whipplei* em ambos os métodos definem o diagnóstico, porém caso apenas um seja positivo, há a necessidade de continuar a investigação por meio de uma análise imuno-histoquímica (HERBETTE M, et al., 2018; KUKULL B, et al., 2021).

O principal achado histológico é a reação positiva com o ácido periódico-Schiff, evidenciando a presença do bacilo no interior dos macrófagos. Além do exposto, é possível observar uma redução do tamanho das vilosidades intestinais associados a presença de inúmeros macrófagos espumosos com grânulos eosinófilos em seu citoplasma do material duodenojejunal coletado a por meio da endoscopia digestiva (HUJOEL IA, et al., 2018; FOTEINOIANNPOULOU K, et al., 2021).

Apesar da biópsia usando o ácido periódico-Schiff ser o padrão ouro para o diagnóstico, ela apresenta uma baixa sensibilidade e especificidade, quando comparada a RCP de material fecal ou salivar. A manifestação da DW de forma isolada pode levar a resultados falso negativos na biópsia intestinal, havendo a necessidade da realização da RCP de outras amostras (DOLMANS RA, et al., 2017). O método diagnóstico por meio da RCP pode ser aplicado em diversas amostras. Dentre elas, as que apresentam um alto valor preditivo positivo é a análise de material fecal e salivar. A análise de a partir de amostras sanguíneas têm apresentado baixa sensibilidade, sendo a menos utilizada no diagnóstico (HERBETTE M, et al., 2018).

A depender do local de acometimento da DW, exames laboratoriais de modo geral são muito inespecíficos. Os resultados mais comumente encontrados são uma elevação da prova inflamatória, principalmente proteína C-reativa, e uma leve leucocitose. Mesmo com uma poliartralgia, marcadores reumatológicos não apresentam alterações. Em caso de acometimento cardiovascular, é possível observar elevação da troponina e D-dímero (HUJOEL IA, et al., 2018).

Embora em alguns casos as enzimas hepáticas possam estar dentro do padrão de normalidade, quando há acometimento hepatobiliar, ocorre elevação das transaminases e dos marcadores colestáticos, principalmente a fosfatase alcalina. Em caso de falência do órgão, a hipoalbuminemia é constatada (ZAYET S, et al., 2021; KUFTINEC G, et al., 2021). Métodos de imagem direcionados pela clínica de cada paciente são utilizados durante a investigação da DW. A tomografia com contraste costuma apresentar linfonodomegalia abdominal e inguinal, além de nódulos retroperitoneais, supraclaviculares com aumento da densidade dos adipócitos ao redor. Quando há acometimento neurológico a ressonância nuclear magnética do crânio pode evidenciar massas similares a tumores (SANTOS JG, et al., 2022; KILANI M, et al., 2018).

Tratamento

O tratamento da DW consiste na erradicação do *T. whipplei* a partir do uso de antibióticos associado a medidas gerais de controle hidroeletrolítico e de estabilização do paciente. Embora não se saiba os números exatos, sem a antibioticoterapia adequada a DW pode ser fatal (DOLMANS RA, et al., 2019).

Os sintomas mais comuns como a febre, artralgia e diarreia costumam desaparecer rapidamente após iniciada a medicação. No entanto, outros sintomas podem levar meses até sumirem completamente devido a persistência do bacilo. Dessa forma, o tratamento proposto é realizado em duas etapas, a primeira com duração de 14 dias, e a segunda podendo se estender até 24 meses (HE YT, et al., 2021).

Por ser uma infecção multissistêmica, há casos nos quais o tratamento é mais difícil de ser realizado devido a baixa disponibilidade do fármaco no local acometido. Assim como pacientes que cursam com envolvimento oftalmológico, cardíaco e/ou neurológico, aqueles que apresentam reinfecção também têm menores chances de cura (BOUMAZA A, et al., 2022).

Desde 1952 fármacos como penicilinas, carbapenêmicos, cefalosporinas, aminoglicosídeos, tetraciclina e antirreumáticos foram empregados para o tratamento da DW. Atualmente, a droga de escolha para a terapia inicial de 14 dias é ceftriaxona e, em pacientes alérgicos, o meropeném torna-se a segunda opção (DOLMANS RA, et al., 2019)

A segunda etapa do tratamento apresenta divergência entre literaturas, há protocolos que sugerem a utilização do sulfametoxazol com trimetropima via oral por 12 meses. Porém embasados em estudos recentes, que resultados que apontam falha na resposta terapêutica devido a resistência intrínseca do *T. whipplei* a medicação, há outros protocolos que sugerem que a utilização de doxiciclina com hidroxiquina por 12 meses apresentaram melhores desfechos (HE YT, et al., 2021; FOTEINOIANNPOULOU K, et al., 2021).

É recomendado que todos os pacientes com a DW com a forma clássica realizem a cada 6 meses após o início da terapia biópsia duodenal, e em caso da identificação do bacilo, seja estendido o uso da medicação. Nas formas isoladas da doença, a recomendação é que seja realizado monitoramento por meio da PCR do material infectado (fezes e saliva) (PUÉCHAL X, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DW é uma afecção rara e multissistêmica provocada pelo bacilo Gram-negativo *Tropheryma whipplei*. Por apresentar uma evolução lenta e progressiva com sintomatologia muito inespecífica, seu diagnóstico é comumente realizado durante a fase avançada da doença. Sua forma clássica marcada por perda de peso, artralgia e sintomas intestinais, pode estar associada a quadros mais severos relacionados ao acometimento do sistema nervoso central, cardiovascular e/ou hepático. A realização de biópsia com a utilização do ácido periódico-Schiff e a RCP são o padrão ouro para o diagnóstico e seguimento do paciente. De tal modo, por mimetizar diversas patologias, faz-se necessário o reconhecer a existência da DW por profissionais da saúde como diagnóstico diferencial, uma vez que o tratamento adequado reduz a mortalidade e previne recidivas da doença.

REFERÊNCIAS

1. AZNAREZ PB, et al. Isolated central nervous system Whipple disease Surgical neurology international, 2022; 13: 477.
2. BOUMAZA A, et al. Whipple's disease and Tropheryma whipplei infections: from bench to bedside. The Lancet Infectious Diseases, 2022; 22 (10): e280-e291.
3. CARDOSO J, et al. A Rare Cause of Malabsorption Syndrome. GE- Portuguese Journal of Gastroenterology, 2020; 27(4):283-289.
4. CREWS NR, et al. Diagnostic Approach for Classic Compared With Localized Whipple Disease. Open Forum Infectious Diseases, 2018; 5(7).

5. DOLMANS RA, et al. Clinical Manifestations, Treatment, and Diagnosis of Tropheryma whipplei Infections. *Clinical microbiology reviews*, 2017; 30(2): 529-555.
6. FOTEINOIANNIPOULOU K, et al. First case of Whipple's disease successfully treated with tigecycline. *Germes*, 2021; 11(1): 105-110.
7. HE YT, et al. Endocarditis and systemic embolization from Whipple's disease. *IDCases*, 2021; 24: e01105.
8. HERBETTE M, et al. Usefulness of polymerase chain reaction for diagnosing Whipple's disease in rheumatology. *PLOS ONE*, 2018; 13(7): e0200645.
9. HUJOEL IA, et al. Tropheryma whipplei Infection (Whipple Disease) in the USA. *Digestive Diseases and Sciences*, 2018; 64: 9-11.
10. KILANI M, et al. Whipple Disease Presenting as Cystic Brain Tumor: Case Report and Review of the Literature. *Turkish neurosurgery*, 2018; 28(3): 495–499.
11. KUCHARZ EJ, et al. Clinical manifestations of Whipple's disease mimicking rheumatic disorders. *Reumatologia/Rheumatology*, 2021; 59(2): 104-110.
12. KUFTINEC G, et al. Hepatobiliary Manifestations of Whipple Disease. *Clinical Liver Disease*, 2021; 17(3): 180-183.
13. KUKULL B, et al. Whipple's disease: a fatal mimic. *Autopsy & case reports*, 2021; 11: e2020237.
14. PUÉCHAL X. Enfermedad de Whipple. *EMC - Tratado de Medicina*, 2019; 23(1): 1-6.
15. SANTOS JG, et al. Challenging case of Whipple's disease: The contribution of radiology. *Radiology Case Reports*, 2022; 17(3): 1008-1012.
16. SEOANE SMS, et al. Whipple's disease: when diarrhea is absent. *Revista española de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*, 2019; 111(6): 492–493.
17. SILVA GAR, NETO JSP. Doença de Whipple manifestada como poliartralgia de difícil diagnóstico: relato de caso e revisão da literatura. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2017; 57(5): 483-486.
18. TATSUKI M, et al. Whipple disease mimicking inflammatory bowel disease. *Intestinal research*, 2021; 19(1): 119–125.
19. THORNTON CS, et al. Another Whipple's triad? Pericardial, myocardial and valvular disease in an unusual case presentation from a Canadian perspective. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019; 19: 312.
20. TISON A, et al. Rheumatological features of Whipple disease. *Scientific reports*, 2021; 11(1): 12278.
21. ZAYET S, et al. Cutaneous Granulomatosis Revealing Whipple's Disease: Value of Tropheryma whipplei Polymerase Chain Reaction Assay for the Diagnosis. *Pathogens*, 2021; 10: 1438.