



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Manifestações clínicas neurológicas da doença de Whipple: uma
revisão sistemática

Pedro Rafael dos Santos do Nascimento

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

Universidade Federal da Bahia
Sistema de Bibliotecas
Bibliotheca Gonçalo Moniz – Memória da Saúde Brasileira

N244 Nascimento, Pedro Rafael dos Santos do.
Manifestações clínicas neurológicas da doença de Whipple: uma revisão sistemática / Pedro Rafael dos Santos do Nascimento. – 2015.

vii, 27 f.: il.

Professor orientador: Murilo Pedreira Neves Júnior.
Monografia (Graduação em Medicina) – Universidade Federal da Bahia,
Faculdade de Medicina da Bahia, 2015.
Inclui apêndice.

1. Doença de Whipple – Manifestações neurológicas. 2. Tropheryma.
I. Neves Júnior, Murilo Pedreira. II. Universidade Federal da Bahia.
Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.98



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Manifestações clínicas neurológicas da doença de Whipple: uma revisão sistemática

Pedro Rafael dos Santos do Nascimento

Professor orientador: **Murilo Pedreira Neves Júnior**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

Monografia: *Manifestações clínicas neurológicas da doença de Whipple: uma revisão sistemática*, de **Pedro Rafael dos Santos do Nascimento**.

Professor orientador: **Murilo Pedreira Neves Júnior**

COMISSÃO REVISORA:

- **Murilo Pedreira Neves Júnior** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Mario Castro Carreiro**, Professor do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Isabel Carmen Fonseca Freitas**, Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IX Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2015.

On ne découvre pas de terre nouvelle sans consentir à perdre de vue, d'abord et longtemps, tout rivage.

(Não se descobre terra nova sem consentir em perder de vista, primeiro e por muito tempo, toda terra firme.) - extraído do livro “Les Faux-Monnayeurs”, de **André Gide**)

EQUIPE

- Pedro Rafael dos Santos do Nascimento, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: peuraf@hotmail.com;
- Murilo Pedreira Neves Junior, Professor Orientador, Departamento de Medicina e Apoio Diagnóstico, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: murilo.neves@hotmail.com.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos Próprios
2. Apoio de biblioteca – University of Toronto Libraries

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Murilo Predreira Neves Júnior**, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVO	4
III. REVISÃO DA LITERATURA	5
III.1. Fisiopatologia	5
III.2. Epidemiologia	5
III.3. Manifestações Clínicas	6
III.4. Doença de Whipple do Sistema Nervoso Central	7
III.4.1 Manifestações Neurológicas associadas à forma Clássica	8
III.4.2 Manifestações Neurológicas Isoladas	9
IV. METODOLOGIA	11
V. RESULTADOS	12
VI. DISCUSSÃO	18
VII. CONCLUSÕES	22
VIII. SUMMARY	23
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
X. APÊNDICE	27

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS

FIGURA

FIGURA I. Esquema metodológico utilizado para coleta de artigos na base de dados 11

QUADRO

QUADRO I. Lista dos artigos selecionados de acordo com os critérios estabelecidos na metodologia 12

TABELA

TABELA I. Alterações neurológicas detectadas e sua frequência dentro do grupo amostral 15

GRÁFICO

GRÁFICO I. Principais alterações neurológicas 16

I. RESUMO

Introdução: A doença de Whipple (DW) é uma infecção crônica, multissistêmica e rara causada pelo bacilo gram-positivo *Tropheryma whipplei*. Frequentemente não diagnosticada, a doença apresenta pouco mais de 1.000 relatos na literatura, com aumento significativo na publicação de novos casos nos últimos 10 anos. A doença se manifesta com amplo espectro clínico, envolvendo principalmente os sistemas articulares, digestivo e nervoso. Sintomas neurológicos são frequentes no curso da doença, estando presente em mais de 43% dos casos, sendo um importante fator de mau prognóstico. **Objetivo:** Avaliar a frequência dos sinais e sintomas neurológicos da DW mais comumente citados na literatura científica. **Metodologia:** As bases de dados MEDLINE e PubMed MeSH foram utilizadas para a busca de relato ou série de casos publicados entre os anos de 2000 a 2015. **Resultados:** Ao final do processo de exclusão, foram selecionados 16 artigos para análise, num total de 26 pacientes com a forma neurológica da DW. A média de idade ao início do diagnóstico da DW foi de 45,92 anos ($\pm 11,4$) e a média para o aparecimento de sintomas neurológicos de 50,38 ($\pm 11,81$) anos. As manifestações neurológicas mais frequentemente encontradas em ordem decrescente foram: comprometimento cognitivo (65,38%), comprometimento de memória episódica ou recente (46,15%), anormalidades do movimento ocular (46,15%), com oftalmoplegia supranuclear sendo a causa mais importante, ataxia (38,46%), alterações do ciclo sono-vigília (38,46%), disartria (26,92%), alterações psiquiátricas comportamentais, diplopia ou visão turva (26,92%), estado confusional, alucinações (23%), mioclonias e miórritmias (principalmente a miórritmia oculomastigatória). Outros sinais menos frequentes detectados foram: disfagia, cefaleia, sinais da síndrome do neurônio motor superior, sinais de meningite, parkinsonismo, distonias.

Palavras chave: 1. Doença de Whipple; 2. manifestações neurológicas; 3. *Tropheryma whipplei*.

II. OBJETIVO

Avaliar a frequência dos sinais e sintomas neurológicos da doença de Whipple mais comumente citados na literatura científica.

III. REVISÃO DA LITERATURA

A doença de Whipple (DW) é uma infecção crônica, multissistêmica e rara causada pelo bacilo gram-positivo *Tropheryma whipplei* (1,2). A doença foi primeiramente descrita em 1907 por George H. Whipple como uma lipodistrofia intestinal devido à aparência histológica do tecido intestinal, que se apresentava carregado de macrófagos espumosos (3). Além da acumulação de gordura no intestino delgado, clinicamente esses pacientes apresentavam diarreia e esteatorreia, perda de peso, artralgia e febre (4). Sem o adequado tratamento, a doença é fatal (5).

III.1. Fisiopatologia

Os exatos mecanismos pelos quais o bacilo de Whipple infecta e desenvolve a doença em seres humanos são desconhecidos. Aparentemente esse microorganismo é capaz de modificar suas proteínas de membrana externa como uma forma de evadir do sistema imune do hospedeiro (6). Além disso, alguns fatores predisponentes relacionados ao próprio sistema imune tem sido elucidados nos últimos anos, chamando a atenção para possíveis tipos de imunossupressões primárias e secundárias, bem como alterações nos constituintes normais desse sistema (3). A manifestação clínica do *Tropheryma whipplei* parece acontecer na redução ou inibição da atividade dos linfócitos T auxiliares do tipo 1 (Th1) (1). Pacientes que desenvolvem a DW parecem apresentar anergia cutânea, atividade fagocitária diminuída e diminuição na capacidade de destruir patógenos intracelularmente através de macrófagos (3). Estudos indicam que o bacilo é fagocitado, mas não é eficientemente lisado pelas células da linhagem mieloide, e, portanto, continuam a proliferar intracelularmente culminando na apoptose de monócitos e macrófagos (4,5).

III.2. Epidemiologia

A DW é rara, e nenhuma estimativa válida da sua incidência está disponível na atual literatura (1). No total, cerca de 1000 casos foram relatados (5). Na literatura prévia, a incidência anual era estimada em menos de 1 caso em 1.000.000 (7,8). Atualmente, devido ao maior esclarecimento clínico e aos avanços nas ferramentas diagnósticas, o número de relatos de casos continuam crescendo, o que leva a acreditar que a incidência da doença é maior do que se imagina (4).

A doença tem sido descrita mais frequentemente em caucasianos. De 696 casos, 55% foram relatados na Europa e 38% na América do Norte. Muitos dos casos publicados na literatura são provenientes de regiões rurais, onde esses pacientes têm como profissão documentada ofícios no campo e na agricultura (1). A DW ocorre principalmente em indivíduos com idade ao diagnóstico de 50-55 anos e é aproximadamente oito vezes mais comum em homens que em mulheres, o que sugere que o componente genético pode ser um importante fator de risco para a doença (1,4,5).

III.3. Manifestações clínicas

A DW é uma infecção bacteriana multisistêmica que se apresenta desde clássicos sintomas, como perda de peso, diarreia, dor abdominal e artralgia, até manifestações menos comuns, como as neurológicas e cardiovasculares (3). A partir do envolvimento dos diferentes sistemas, a DW pode ser dividida em 3 formas: 1. forma Clássica da doença (DWC), 2. doença de Whipple associada a endocardite e 3. doença de Whipple primária do sistema nervoso central (DWPSNC) ou doença de Whipple Isolada ao sistema nervoso central (8).

A doença de DWC é a forma mais comum da enfermidade, onde cerca de 80% dos pacientes se enquadram. Essa forma compreende as fases prodrômica e progressiva da doença. Na fase prodrômica, os sintomas dominantes são artralgia e artrite, febre, fadiga e linfadenopatia. Esses sintomas podem vir acompanhados de anemia ferropriva, hipocalcemia e hipoalbuminemia em virtude da síndrome malabsortiva que acompanha a doença (8–10).

A fase prodrômica começa com artropatia associada a mialgias em 63% dos casos. Cerca de 65-90% dos pacientes apresentam problemas articulares, como poliartrite crônica, não-destrutiva e migratória das articulações periféricas e do sistema axial. A região sacroilíaca é afetada em 33% dos pacientes muitas vezes com alterações radiológicas (1,8,10).

Após 6 a 8 anos de latência, a DW entra na fase progressiva (5). Se o paciente receber terapia imunossupressora durante a fase prodrômica (o que geralmente acontece devido à abordagem terapêutica às queixas reumatológicas), a passagem da fase

prodromica para progressiva pode ser acelerada (11). Essa segunda fase se caracteriza com maior frequência por sintomas gastrointestinais e neurológicos, mas também por sintomas psicológicos, renais, dermatológicos (hiperpigmentação da pele exposta) e oculares, em menor frequência. As manifestações do trato gastrointestinal na DW ocorrem em aproximadamente 70% dos casos, incluindo aí sintomas da síndrome malabsortiva, como diarreia, esteatorreia, anemia, hipoalbuminemia e grave perda de peso (79-93%), com perda média de 11Kg (7,8,10).

O diagnóstico da DW é muito frequentemente tardio tendo em vista a sua baixa incidência e o pleomorfismo da sua apresentação. A capacidade diagnóstica se reduz bastante no momento em que a doença se apresenta clinicamente e histologicamente sem envolvimento gastrointestinal, como acontece na forma isolada da doença de Whipple do Sistema Nervoso Central (2). O envolvimento neurológico da DW é a principal afecção extraintestinal da enfermidade, com imponente morbidade e mortalidade dos pacientes acometidos (12).

III.4. Doença de Whipple do sistema nervoso central

A DW no sistema nervoso central está geralmente associada ao tratamento relapso da doença, e engloba tanto a DWC com envolvimento neurológico como a DWPSNC (5,7). O envolvimento neurológico em geral reserva prognóstico reservado, com aproximadamente 25% dos pacientes morrendo dentro de 4 anos e outros 25% carregando sequelas neurológicas mesmo após o tratamento (13). Por outro lado, aproximadamente 60% dos pacientes tratados melhoram significativamente o quadro sintomatológico, desde que tratados e diagnosticados no tempo adequado, o que mostra a importância da identificação precoce da doença (10,14).

A fisiopatologia do bacilo de Whipple no sistema nervoso central não é amplamente conhecida. Acredita-se que a lesão (muitas vezes granulomatosa) é causada diretamente pela replicação bacteriana nos tecidos perineuronais, com pouca participação de inflamação tecidual da resposta imune do hospedeiro (12,13). A ampla distribuição lesional nas regiões perivasculares e subependimal do encéfalo levam a acreditar que o bacilo se dissemina por via hematogênica. Os mecanismos pelos quais o patógeno atravessa a barreira hematoencefálica ainda são desconhecidos, mas acredita-se que essa passagem se dê por meio do carreamento intracelular via monócitos circulantes infectados

(12). Em biópsias cerebrais realizadas nos casos de envolvimento neurológico extensivo é possível encontrar o bacilo *Tropheryma whipplei* dentro de vacúolos macrofágicos e em neurônios, além de importante perda neuronal associada a forte reatividade de astrócitos gigantes adjacentes (8,12). Nos casos mais avançados da doença, as células carreadoras de bacilos invadem a substância branca encefálica e podem se estender para o espaço subaracnoide e causar intensificação da morte neuronal, formação de vacúolos e desmielinização (7).

Macroscopicamente, as características patológicas mais evidentes da DW no sistema nervoso central são a atrofia cerebral generalizada e a formação de pequenos nódulos ou granulomas claros com mais de 2mm em diâmetro difusamente distribuídos na substância cinzenta do córtex cerebral e cerebelar, podendo também alcançar a substância cinzenta subependimal ao redor dos ventrículos e do aqueduto mesencefálico (7). A localização e extensão dessas lesões estão profundamente associadas às manifestações sintomatológicas desses pacientes.

A manifestação neurológica da DW pode acontecer no contexto da DWC (com características gastrointestinais e reumatológicas associadas) ou como uma infecção primária do sistema nervoso central (DWPSNC). Usando como referência sinais e sintomas neurológicos é impossível distinguir a DWPSNC da DWC com manifestações neurológicas, também chamada de doença de Whipple secundária (15,16). Os sintomas neurológicos das duas formas muitas vezes se sobrepõem, o que torna necessária a utilização de exames complementares como PCR do líquido cefalorraquidiano ou análise histológica por marcação de PAS do intestino delgado para correta diferenciação diagnóstica (5).

III.4.1. Manifestações neurológicas associadas à forma clássica

Manifestações neurológicas são encontradas em cerca de 33% dos pacientes com a forma clássica da doença de Whipple, geralmente com apresentação clínica ampla (5). Alterações cognitivas (demência), oftalmoplegia supranuclear e alteração do nível de consciência são os mais comuns (15). Outros sintomas incluem depressão, hipomania, ansiedade, psicose, alterações de personalidade, síndrome do neurônio motor superior, manifestações hipotalâmicas (polidipsia, hiperfagia, libido diminuído, amenorreia, mudanças no ciclo de sono-vigília, insônia, hipopituitarismo), disfunções dos nervos

cranianos (principalmente perda auditiva e visão turva), mioclonia, convulsões, ataxia, déficits sensoriais, miórritmia oculomastigatória e miórritmia oculofacialesquelética (1,3,5,7). A miórritmia oculomastigatória é caracterizada por oscilações divergentes e convergentes dos olhos, sincronizada com a contração rítmica e involuntária dos músculos da mastigação numa frequência de aproximadamente um por segundo. A miórritmia oculofacialesquelética é caracterizada pelo mesmo tipo de movimento, mas associada às musculaturas facial e apendicular. Na literatura, já está bem estabelecido que a oftalmoplegia supranuclear associada à mioarritmia oculomastigatória ou à miórritmia oculofacialesquelética são consideradas sinais patognomônicos da DW do SNC (7,12,16).

III.4.2 Manifestações neurológicas isoladas

Além do envolvimento neurológico frequentemente presente na DWC, a manifestação isolada do sistema nervoso central (DWPSNC) pode também ocorrer. Nesse caso, a doença é confinada ao SNC sem se detectar a infiltração do bacilo patógeno no intestino delgado por técnicas de PAS (17). Essa forma da doença é ainda mais rara do que a forma sistêmica-clássica, sendo responsável por pouco mais de 5% dos casos relatados de DW (3,7).

Clinicamente, os pacientes enquadrados na DWPSNC são acometidos em média aos 47 anos (variando de 30 a 56 anos). O sintomas neurológicos são diversos e dependem do nível neurológico e intensidade da infestação. Os pacientes se queixam de cefaleias, disfunções cognitivas, insônia, ataxia, epilepsia, hemiparesia e disordens da motilidade ocular (principalmente a miórritmia oculomastigatória) (8,15,16).

Analisando imagens de tomografia computadorizada e ressonância magnética em relatos de casos previamente publicados na literatura, Panegyres et al. (16) propuseram a divisão de pacientes acometidos pela DWPSNC em dois tipos: Tipo 1, com apresentação de lesões encefálicas múltiplas, e o tipo 2, com massa encefálica lesional focal. Pacientes tipo 1 representam uma maioria de 72% dos casos e têm como características clínicas convulsões, ataxia, disordem do movimento vertical ocular, síndrome de amnésia, apneia obstrutiva do sono, insônia, meningoencefalite, hemiplegia, hipersonolência, hipogonadismo hipogonadotrófico, papiloedema, cefaleia, êmese, lesão do nervo facial, sinais de síndrome piramidal, inatenção sensorial, demência, perda de peso, alterações do afeto, disartria, nistagmo, dismetria, diplopia, excitação motora espontânea, sede e febre.

Já o tipo 2, responsável por 28% dos casos, dependem da localização da massa e do possível aumento da pressão intracraniana para a apresentação clínica, que pode incluir cefaleia, distúrbios da fala, distúrbios da concentração, irritabilidade, agressividade, convulsões e hemiparesia.

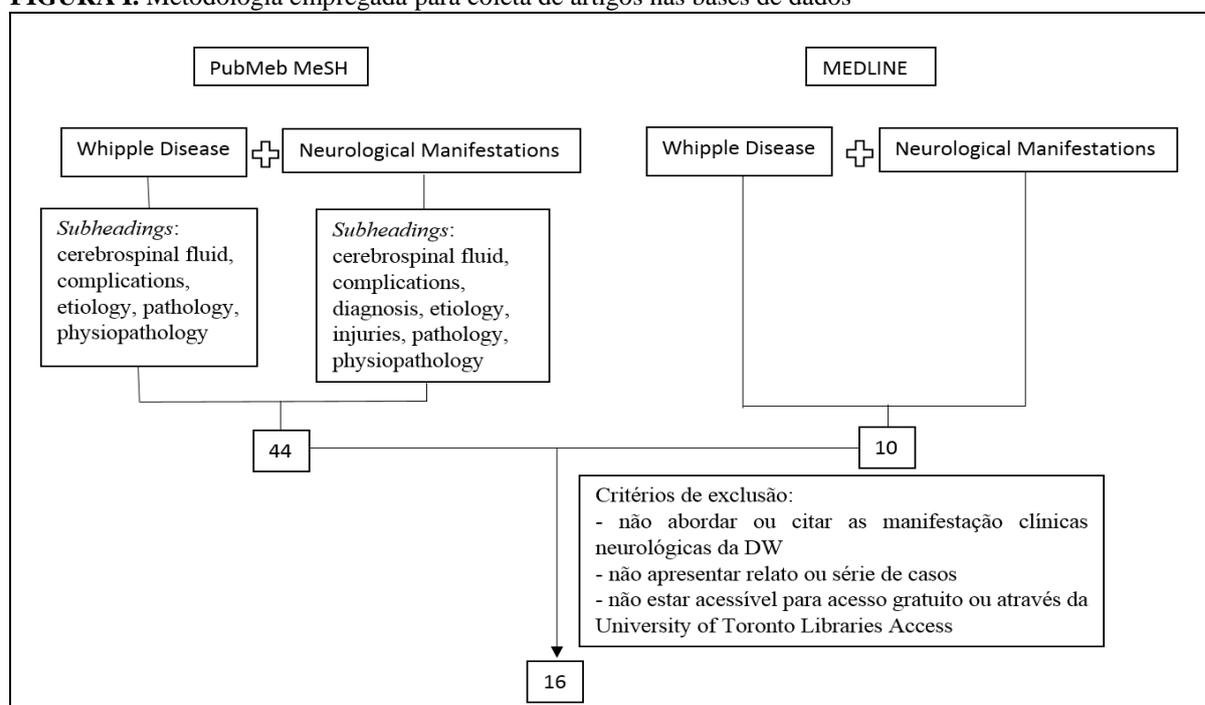
Devido a variedade de manifestações neurológicas e gerais da DW, torna-se importante a detecção e avaliação da frequência de cada um desses sinais e sintomas, a fim de contribuir para o raciocínio clínico durante a listagem de suspeitas diagnósticas na prática médica. Nesse sentido, o presente trabalho propõe-se a identificar na literatura científica as manifestações clínicas neurológicas mais frequentemente citadas da DW.

IV. METODOLOGIA

As bases de dados MEDLINE¹ e PubMed² foram utilizadas para a busca de artigos publicados entre os anos de 2000 a 2015, escritos na língua inglesa ou portuguesa. Na base de dados MEDLINE, a pesquisa foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave: “Whipple disease” and “neurological manifestations”. No PubMed, foi utilizada a ferramenta MeSH com as palavras-chave: “Whipple disease” (com os *subheadings*: cerebrospinal fluid, complications, etiology, pathology, physiopathology) adicionados ao *search builder* juntamente com “Neurological manifestations” (com os *subheadings*: cerebrospinal fluid, complications, diagnosis, etiology, injuries, pathology, physiopathology).

Com o uso desses descritores, foram encontrados 44 artigos no PubMed e 10 no MEDLINE, e após análise do título e do resumo foram selecionados 22, sendo excluídos aqueles que não tratassem das manifestação clínicas neurológicas da DW ou que não apresentassem relato ou série de casos (FIGURA 1). Dos 22 artigos selecionados, 6 foram incluídos por não estarem inteiramente disponíveis para acesso *online* (gratuitamente ou através do uso da University of Toronto Libraries Access). A lista dos 6 artigos não localizados estão listados na seção Apêndice.

FIGURA I. Metodologia empregada para coleta de artigos nas bases de dados



¹<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&base=MEDLINE&lang=p&form=F>

² <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>

V. RESULTADOS

Ao final, 16 artigos foram selecionados para análise. Ao se somar os relatos com as séries de caso, o número final de pacientes com manifestações neurológicas foi 26. Quanto ao gênero, foram identificados 21 do sexo masculino (80,7%) e 5 do sexo feminino (19,3%). A média de idade do início dos sintomas da DW foi de 45,54 anos ($\pm 11,4$) e a média para o aparecimento de sintomas neurológicos de 50 ($\pm 11,81$) anos. O intervalo entre a fase prodrômica e o aparecimento de sintomas neurológicos foi de 4,46 ($\pm 5,02$) anos. Dos 26 pacientes incluídos no estudo, foi possível diferenciar a DWC da DWPSNC em 14 relatos, sendo identificados 5 casos de DWPSNC e 9 de DWC.

QUADRO I. Lista dos artigos selecionados de acordo com os critérios estabelecidos na metodologia.

Autor	Ano	Tipo de estudo	Sexo do paciente, idade ao início da DW, *idade ao início dos sintomas neurológicos	DWC ou DWPSNC	Principais manifestações neurológicas descritas
Manzel et al. (18)	2000	Relato de caso	Masculino, 41, *44 anos	DWC	Alteração do estado mental, apatia, confusão, paranoia, comportamento inapropriado, alucinações visuais e auditivas, perda de memória, déficit cognitivo com diminuição da orientação temporal, das informações pessoais, da manutenção da atenção e das funções executivas.
Voderholser et al. (19)	2002	Relato de caso	Masculino, 43, *48 anos	DWPSNC	Insônia, desorientação com alucinações visuais e auditivas, déficit na concentração, alterações na memória e na cognição, humor depressivo, libido diminuído, oftalmoplegia vertical, ataxia
Matthews et al. (20)	2005	Série de casos	Masculino, 28, *38 anos	n.d.	Diplopia horizontal, alucinações olfatórias
			Masculino, 58, *58 anos	n.d.	Diplopia, espasticidade, disfagia, ataxia
			Masculino, 64, *73 anos	n.d.	Diplopia, espasticidade, perda de memória, tremor em repouso, ataxia, disartria

Continua.

			Masculino, 50, *54 anos	n.d.	Visão turva, perda de memória, agressividade, hipersonia, tremor postural, ataxia, disartria
			Masculino, 57, *57anos	n.d.	Nistagmo horizontal e vertical, insônia e ataxia
			Masculino, 44, *60 anos	n.d.	Oftalmoplegia supranuclear vertical, perda de memória e ataxia
			Masculino, 46, *57 anos	n.d.	Oftalmoplegia supranuclear vertical, perda de memória, alucinações, insônia, movimento involuntário de mastigação, ataxia
			Feminino, 64, *64 anos	n.d.	Desequilíbrio, quedas, parkinsonismo
			Feminino, 47, *47 anos	n.d.	Visão turva, distonia, disartria mioclonia, perda de memória e hipersonia
			Masculino, 45, *57 anos	n.d.	Fraqueza bilateral proximal dos membros superiores, hiperreflexia dos membros inferiores, sinal de Babinski positivo
			Masculino, 35, *40 anos	n.d.	Oftalmoplegia supranuclear vertical e horizontal, perda de memória, alucinações, insônia, hiperreflexia, disartria e miórritmia oculomastigatória
Henning et al. (21)	2006	Relato de caso	Masculino, 41, *41 anos	DWPSNC	Mioclonia segmental, perda de memória, oftalmoplegia supranuclear vertical, declínio cognitivo
Pruss et al. (22)	2006	Relato de caso	Masculino, 49, *53 anos	DWC	Apatia, nível flutuante de consciência, comportamento inadequado, estado confusional transitório, insônia, ptose palpebral bilateral, oftalmoplegia supranuclear vertical
Panegyres et al. (16)	2006	Relato de caso e revisão de casos	Feminino, 48, *48 anos	DWPSNC	Perda de memória, diplopia, ataxia, convulsões, oftalmoplegia supranuclear vertical, blefaroespasma, nistagmo convergente, fragmentação do sono, apneia obstrutiva do sono, disfunção executiva, déficit na manutenção da atenção, estado confusional, alucinações auditivas, comportamento inadequado

Jones et al. (23)	2007	Relato de caso	Feminino, 43, *48 anos	DWC	Perda de memória, alteração de personalidade, demência
Helou et al. (24)	2008	Relato de caso	Feminino, 22, *22 anos	DWC	Mielopatia bilateral, paralisia facial, fraqueza dos membros superiores, nistagmo, perda de equilíbrio, disfagia
Marumganti et al. (25)	2008	Relato de caso	Masculino, 55, *68 anos	DWC	Cefaleia, perda de equilíbrio, ataxia, sinais de meningite
Jackuliak et al. (26)	2008	Relato de caso	Masculino, 38, *39 anos	DWC	Humor depressivo, disordem cognitiva, oftalmoplegia, nistagmo, cefaleia
Frazier et al. (27)	2009	Relato de caso	Masculino, 39, *51 anos	DWC	Cefaleia, síncope, estado confusional
Monaco et al. (28)	2009	Relato de caso	Masculino, 39, *39 anos	DWC	Perda visual e auditiva bilateramente
Scheurer et al. (29)	2010	Relato de caso	Masculino, 49, *52 anos	DWC	Perda visual
Dönmez et al. (30)	2010	Relato de caso	Masculino, 68, *68 anos	DWPSNC	Confusão, cefaleia, rigidez de nuca, disartria, paraplegia, convulsão, alteração do nível de consciência
Xia et al. (31)	2012	Relato de caso	Masculino, 41, *41 anos	n.d.	Miorritmia segmental de braços e troncos, miorritmia oculofacial-esquelética, hipersonia, perda de memória, déficit das funções executivas, dismetria, ataxia, disartria, oftalmoplegia vertical, estado confusional
Calandra-Buonaura et al. (32)	2013	Relato de caso	Masculino, 30, *33 anos	DWPSNC	Diplopia, disartria, insônia, oftalmoplegia supranuclear, miorritmia oculomastigatória, redução da consciência

(A) DWC: Doença de Whipple clássica; DWPSNC: Doença de Whipple primária do sistema nervoso central; n.d.: informação não disponível; (*):idade ao início dos sintomas neurológicos.

Dentre os 26 pacientes incluídos no estudo, 17 deles (65%) apresentaram algum tipo de comprometimento cognitivo. 46% dos pacientes apresentaram perda de memória episódica ou recente e 27% manifestaram estado confusional ou redução do nível de consciência. Alucinações auditivas, visuais ou olfatórias ocorreram em 23% dos casos. Alterações psiquiátricas estiveram presentes em 27% dos casos, sendo mais comuns as mudanças de personalidade associadas a comportamento social inapropriado (19%) e as alterações de humor, como depressão (15%). Mudanças no padrão do sono ocorreram em

38% dos casos, com predominância de casos de insônia (23%) e hipersonia (11,5%). Cefaleias estiveram presentes em 15% dos casos e convulsões em 7%.

TABELA I. Alterações neurológicas detectadas e sua frequência dentro do grupo amostral.

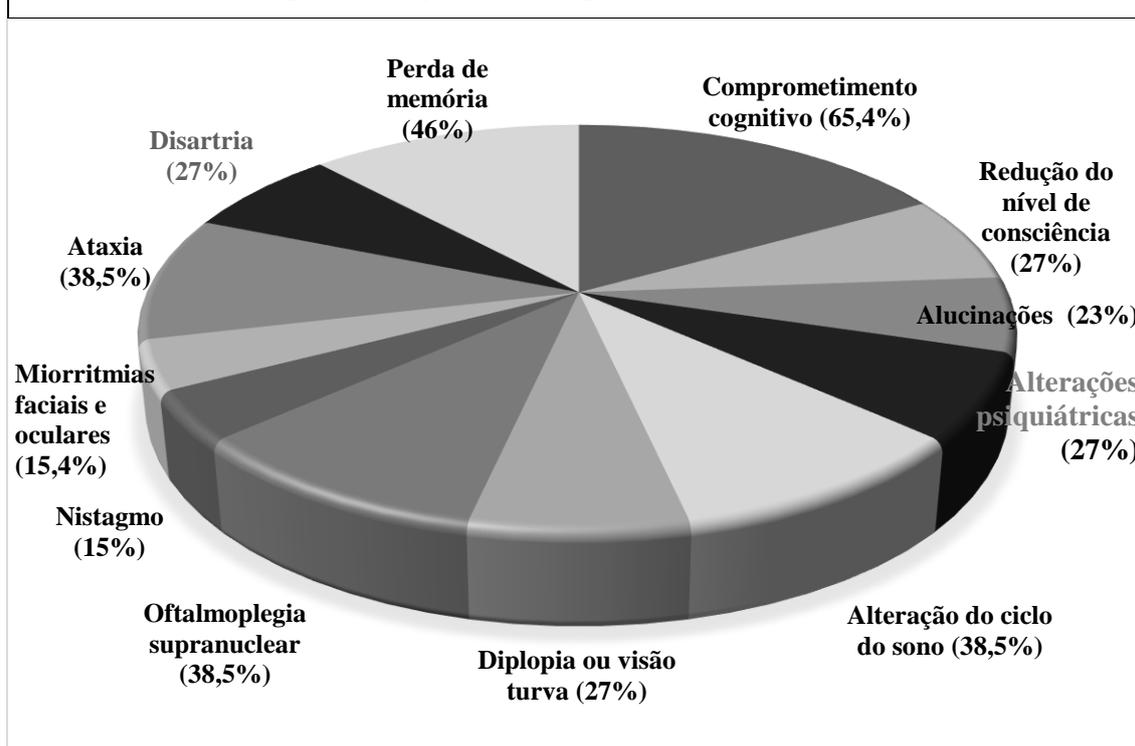
	Número de pacientes que apresentam o sinal ou sintoma	Porcentagem (%) dos pacientes que apresentam determinada manifestação
Manifestações neurológicas:		
Comprometimento cognitivo	17	65,38
Perda de memória (episódica ou recente)	12	46,15
Déficit nas funções executivas	3	11,5
Déficit na manutenção da concentração	3	11,5
Desorientação	2	7,69
Redução do nível de consciência	7	26,92
Alucinações	6	23,07
Auditivas	3	11,5
Visuais	2	7,69
Olfatórias	2	7,69
Características psiquiátricas	7	26,92
Mudança ou Descontrole comportamental	5	19,23
Humor depressivo ou apático	4	15,38
Alteração do ciclo sono-vigília	10	38,46
Insônia	6	23,07
Hipersonia	3	11,5
Fragmentação do sono	1	
Apneia obstrutiva do sono	1	
Redução da libido	1	
Cefaleia	4	15,38
Síncope	1	
Convulsões	2	7,69
Anormalidade dos nervos cranianos	1	
Diplopia ou visão turva	7	26,92
Perda visual ou auditiva	2	7,69
Ptose ou espasmo palpebral	2	7,69
Anormalidades do movimento ocular	12	46,15
Oftalmoplegia suprenuclear	10	38,46
Nistagmo	4	15,38
Mioclonia e Miorritmia	6	23,07
Miorritmia oculomastigatória	2	7,69
Movimento involuntário de mastigação	1	
Miorritmia oculofacialesquelética	1	

Continua.

Distonia	1	
Tremores	2	7,69
Tremor em repouso	1	
Tremor postural	1	
Parkinsonismo	1	
Ataxia	10	38,46
Abasia	3	11,5
Disartria	7	26,92
Disfagia	2	7,69
Sinal de Babinski	1	
Espasticidade	2	7,69
Fraqueza bilateral proximal dos membros superiores	2	7,69
Hiperreflexia dos membros inferiores	2	7,69
Paraplegia	1	
Sinais de meningite	2	7,69

Alterações visuais como diplopia ou visão turva estiveram presentes em 7 pacientes (26,92). Perda visual só foi referida em um paciente. Já as anormalidades do movimento ocular se destacaram como a segunda principal alteração neurológica da DW, ocorrendo em 46,15% do total de pacientes. A maioria dos pacientes nessa categoria (38,46%) apresentou oftalmoplegia supranuclear (vertical ou horizontal), seguida de nistagmo (15,38%).

GRÁFICO I. Principais alterações neurológicas



Outros distúrbios da motricidade tiveram destaque, como as ataxias (38,46%) e as mioclonias e miórritmias (23%). A miórritmia mais importante detectada foi a oculomastigatória (7,69%). Abasia esteve presente em 11,5% dos casos. Disartria foi uma das manifestações mais importantes observadas, com 26,9%. Outros sinais menos frequentes detectados foram: disfagia, cefaleia, espasticidade, sinais da síndrome do neurônio motor superior, sinais de meningite, parkinsonismo, distonias.

VI. DISCUSSÃO

A DW é uma doença com cerca de 1000 relatos na literatura e sua variante neurológica é extremamente diversa, com manifestações de sinais e sintomas que variam desde alterações psiquiátricas até a mimetização de meningite. No presente estudo, apenas 22 artigos foram selecionados após o processo de exclusão, e desses, 6 publicações não puderam ser incluídas por falta de localização (essas publicações estão listadas na secção apêndice). Embora o número final de pacientes tenha sido pequeno ($n=26$), a amostra desse estudo foi bem representativa quando comparada a outros trabalhos. A média de idade na altura do diagnóstico da DW (45,9 anos) e a média para o aparecimento de sintomas neurológicos (50,4) encontradas no presente trabalho foram próximas das reportadas por grandes trabalhos de revisão (49,1 anos) (14,33). O intervalo entre a fase prodrômica e o aparecimento de sintomas neurológicos encontrado (4,46 anos) e a predileção da DW por homens (4:1), foram muito próximas de resultados publicados por Matthews et al. (2005), que encontraram um intervalo de 6,3 anos e uma maioria de homens (82%) entre os pacientes acometidos pela DW (20).

No presente estudo, o amplo comprometimento cognitivo dos pacientes com DW foi a principal manifestação neurológica encontrada, sendo exibido por mais de 65% dos pacientes. Fenolla et al. (2011) e Dutly et al. (2001) encontraram alterações da cognição em 72% e 71% dos pacientes, respectivamente (14,34). Dentre os campos da cognição, o comprometimento da memória episódica ou recente é mais gravemente afetado pela doença, sendo exibida por cerca de 46% dos pacientes, como evidenciado no presente trabalho. A DW já está estabelecida na literatura como uma causa orgânica importante de demência de aparição precoce, com evolução lenta e indolente, geralmente relacionada a um curso prolongado de doença sem diagnóstico ou tratamento adequado (33). Em 2008, Schneider et al. relataram piora dos estados confusionais (geralmente presentes em 28% dos pacientes com DW) com o período prolongado de subdiagnóstico e subtratamento (8).

A redução do nível de consciência, incluindo nessa categoria o estado obnubilado, a letargia e o coma, estiveram presentes em aproximadamente 27% dos casos incluídos neste trabalho. Outros autores citam alteração do nível de consciência em 35-50% dos casos de DW (14,34,35).

Mudanças ou descontrole do padrão de comportamento (incluindo desinibição social e sexual, e confabulação) e distúrbios do humor foram encontradas em 7 de 26 pacientes (27%) no presente estudo. Em 2011, Fenollar et al. descreveram alterações de personalidade em cerca de 20-43% dos pacientes com DW(14). Na maioria dos casos, a apresentação psiquiátrica é acompanhada por um conjunto amplo de manifestações neurológicas, gastrointestinais e articulares associadas. Entretanto, há relatos na literatura onde a manifestação psiquiátrica é isolada, correspondendo a 4% do total (28). Dentre os transtornos psiquiátricos mais severos, se encontram relatos do transtorno do humor bipolar, doença unipolar/depressão maior e psicose (36). No presente estudo a frequência total das alucinações foi estimada em 23%. Outros trabalhos na literatura não trouxeram a estimativa da frequência dessa manifestação, embora confirmem a sua ocorrência (35,36).

As manifestações hipotalâmicas também já fazem parte do conjunto de sintomas encontrados em pacientes infectados pelo bacilo *Tropheryma whipplei*. Dentre as alterações hipotalâmicas mais citadas na literatura estão a hiperfagia, a polidipsia, a perda de libido e, em sua maioria, as alterações do ciclo sono-vigília (33). Encontramos uma frequência de 38,5% de pacientes com interrupção do padrão do sono, com predominância da insônia (23%). Outros estudos, como o de Dutly et al. (2001), apontam que distúrbios do sono secundários ao envolvimento hipotalâmico tem uma frequência que varia de 11 a 31% dos casos (31,34).

As anormalidades do movimento ocular são comuns, e algumas delas são patognômicas para o diagnóstico da DW do SNC. A oftalmoplegia supranuclear, com inicial movimento vertical e redução dos horizontais, tiveram a maior frequência entre as anormalidades do movimento ocular (38,5%). Outros estudos encontraram resultados que variam: 32%, 39% e 51% (14,34,35). O nistagmo segue em segundo lugar nessa categoria, com frequência de 15,4%, próxima aos valores encontrados por Gerard et al. (2002), 14% (35). A paralisia oculomotora isolada e a oftalmoplegia internuclear são raras e não foram observadas no presente estudo (33).

Ainda no campo das anormalidades do movimento ocular, encontramos as frequências para as miórritmias oculares que são consideradas patognômicas da DW: a miórritmia oculomastigatória e a miórritmia oculofacialesquelética, que juntas

observamos ocorrer em 15,4% dos casos. Outros trabalhos mostraram uma frequência de 15-20% para as duas entidades juntas, e 5,5% para a miórritmia oculomastigatória isolada (14,33,34). A má descrição física nos relatos de caso das anormalidades do movimento ocular é um fator criador de dúvida para a diferenciação de alguns casos entre miórritmia ocular e nistagmo e, conseqüentemente, possível fonte de viés. As anormalidades do campo visual (diplopia, amaurose, turvação, anopsia) precisam também ser melhor detalhadas e classificadas quando encontradas.

Ataxia (38,5%) e disartria (27%) foram mencionadas frequentemente nos artigos selecionados. Não foi possível diferenciar a ataxia por lesão cerebelar da associada a outras lesões neurológicas. Em estudos maiores, a disartria foi encontrada em 12% dos casos e a ataxia em 16 a 20% (14,34). Em 2005, Matthews et al. mostraram que a ataxia do tipo cerebelar participa de modo diferente na DWC e na DWPSNC. A ataxia cerebelar é encontrada em pelo menos 10% dos pacientes com DWC, mas chegou a ser verificada em até 55% dos casos em que a DW é confinada ao SNC (DWPSNC) (20,28). Como a amostra utilizada pelo atual estudo incluiu um número alto de pacientes com DWPSNC comparado aos com DWC (pelo menos 5 em 26 casos), é possível que essa seja a explicação para as elevadas frequências encontradas de ataxia e disartria.

A miríade não específica de sintomas neurológicos da DW tem levado alguns autores a postular quais sinais e sintomas em conjunto chamam mais a atenção para o diagnóstico de DW. Como pôde se observar tanto no estudo atual quanto nos estudos prévios, demência, oftalmoplegia supranuclear, mioclonias/miórritmias e ataxia são muito sugestivas de DW (14,33). Ainda assim, a identificação da DW pode ser confundida com uma série de outras patologias. As doenças inflamatórias reumáticas, doenças esfoliativas envolvendo o intestino (sarcoisose, linfoma, colite ulcerativa, doença de Crohn), doença de Addison, encefalopatia neurogastrointestinal mitocondrial, tuberculose intestinal, e as doenças do tecido conectivo estão mais próximas de serem confundidas com a DWC (5). A doença celíaca, por exemplo, pode manifestar ataxia cerebelar, ataxia mioclônica, mielopatia, epilepsia, demência e uma série de outras alterações neurológicas centrais e periféricas semelhantes à DW (37). Já algumas encefalopatias (por HIV, HSV, HCV, priônicas), doenças desmielinizantes, vasculites cerebrais, infecções crônicas do SNC por bactérias atípicas, doenças granulomatosas do SNC (sarcoisose, tuberculose), e Alzheimer estão mais próximas da DWPSNC (33). A progressão lenta e insidiosa da

doença é o principal fator que leva a DW não ser diagnosticada e tratada adequadamente, podendo implicar em piora e irreversibilidade das manifestações neurológicas (25).

A não diferenciação ou a diferenciação incorreta da DWC e da DWPSNC em relatos de caso, são fatores limitantes para o estudo das duas entidades. Dos 26 pacientes incluídos no atual estudo, só foi possível diferenciar a DWC da DWPSNC em 14 relatos. As análises de PCR do líquido cefalorraquidiano ou de biópsias encefálicas (muitas vezes confirmadas por imunoistoquímica) somadas a um PAS negativo de amostras gastrointestinais, fecham o diagnóstico de DWPSNC. A presença de envolvimento gastrointestinal confirmado por PAS positivo de biópsias intestinais ou gástricas, mesmo na ausência de sintomas, é definido como DWC. Essa diferenciação é importante para que futuros estudos possam verificar quais manifestações estão mais intimamente associadas a cada forma de DW, e com isso, a construção do processo diagnóstico se torne mais fácil e a terapêutica mais imediata e direcionada.

VII. CONCLUSÕES

A DW é uma doença rara e possivelmente subdiagnosticada na maioria dos casos. Ela merece atenção durante a elaboração de diagnósticos diferenciais para doenças reumatológicas, gastrointestinais e neurológicas. Suas manifestações no SNC são diversas, mas com destaque para o declínio cognitivo, anormalidades do movimento ocular, ataxia e alterações no padrão do sono. A variedade de apresentações clínicas, a necessidade de exames caros para a detecção do bacilo e a evolução lenta e insidiosa da DW tornam dessa afecção um desafio diagnóstico na prática médica. Mais relatos de caso precisam ser encorajados à publicação, e novas revisões precisam ser feitas a fim de ampliar os trabalhos já existentes, e assim, compreender melhor a representatividade e a extensão clínica de cada manifestação. Uma clínica sugestiva de DW acelera o processo diagnóstico e, portanto, acelera também a medida terapêutica. O tratamento imediato e adequado é capaz de reverter todos os sinais e sintomas gerais e neurológicos da doença.

VIII. SUMMARY

Title: Neurological manifestations of Whipple disease (WD): a systematic review.

Background: Whipple Disease is a rare, multisystemic, chronic infection caused by the gram positive bacillus *Tropheryma whipplei*. Very often undiagnosed, this disease presents less than 1,000 reports in previous literature, with significant increase of new case reports in the last 10 years. WD manifests a wide range of clinical features, mostly involving articular, digestory and nervous systems. Neurological symptoms are common in the course of WD, being present in more than 43% of the cases, and related to poor prognosis. **Objective:** Evaluate the neurological signs and symptoms of WD more often mentioned in scientific literature. **Methods:** A MEDLINE and PubMed search of the literature for series and case reports from 2000 to 2015 was performed. **Results:** Following the exclusion criteria, 16 articles were selected to analisis, englobing 26 patients with neurological manifestations of WD. The mean age at the diagnosis of DW was 45.92(\pm 11.4) years old, and the mean age for the burst of neurological symptoms was 50.38 (\pm 11.81). The neurological manifestations more often found were: cognitive impairment (65.38%), memory loss (46.15%), ocular movement abnormalities (46.15%), such as supranuclear palsy, ataxia (38.46%), sleep cycle alterations (38.46%), dysarthria (26.98%), behavioural change/psychiatric abnormalitites, diplopia, blurred vision (26.92%), confusion, hallucinations (23%), myoclonus and myorhythmias (specially oculomasticatory myorhythmia). Other less frequent signs were: dysphagia, signs of pyramidal syndrome, dystonias, parkinsonism, signs of meningitis.

Key words: 1. Whipple disease; 2. neurological manifestations; 3. *Tropheryma whipplei*.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marth T, Raoult D. Whipple's disease. *Lancet*. 361:239–46, 2003.
2. Puéchal X. Whipple ' s disease. *Jt Bone Spine*. 69:133–40, 2002.
3. Muir-Padilla J, Myers JB. Whipple disease: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 129: 933–6, 2005.
4. Obst W, von Arnim U, Malfertheiner P. Whipple's Disease. *Viszeralmedizin*. 30:5–5, 2014.
5. Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's Disease. *New Engl J Med*. 356:55–66, 2007.
6. Wilson KH. Whipple disease research accelerates. *J Infect Dis*. 204:4–5, 2011.
7. Milne A. Neurology of Whipple ' s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2–5, 2000.
8. Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, Marth T, Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis*. 8(3):179–90, 2008.
9. Stolte M, Herbay A Von, Ditton H-J, Maiwald M, Otto HF, Kirchner T, et al. Epidemiology of Whipple ' s Disease in Germany - Analysis of 110 Patients Diagnosed in 1965-95. *Scand J Gastroenterol*. 32(4):52–7, 1996.
10. Fenollar F, Lagier JC, Raoult D. Tropheryma whipplei and Whipple's disease. *J Infect*. 69(2):103–12, 2014.
11. Mahnel R, Kalt A, Ring S, Stallmach A, Strober W, Marth T. Immunosuppressive therapy in Whipple's disease patients is associated with the appearance of gastrointestinal manifestations. *Am J Gastroenterol*. 100(5):1167–73, 2005.
12. Scheld WM. Whipple Disease of the Central Nervous System. *J Infect Dis*. 32(6):612–7, 2003.
13. Black DF, Aksamit a. J, Morris JM. MR imaging of central nervous system whipple disease: A 15-year review. *Am J Neuroradiol*. 31:1493–7, 2010.
14. Fenollar F, Nicoli F, Paquet C, Lepidi H, Cozzone P, Antoine J-C, et al. Progressive dementia associated with ataxia or obesity in patients with Tropheryma whipplei encephalitis. *BMC Infect Dis*. 11(1):171, 2011.
15. Panegyres PK. Diagnosis and management of Whipple's disease of the brain. *Pract Neurol*. 8:311–7, 2008.

16. Panegyres PK, Edis R, Beaman M, Fallon M. Primary Whipple's disease of the brain: Characterization of the clinical syndrome and molecular diagnosis. *Qjm*. 99(9):609–23, 2006.
17. De Coene B, Gilliard C, Indekeu P, Duprez T, Trigaux JP. Whipple's disease confined to the central nervous system. *Neuroradiology*. 38(4):325–7, 1996.
18. Manzel K, Tranel D, Cooper G. Cognitive and behavioral abnormalities in a case of central nervous system Whipple disease. *Arch Neurol*. 57(3):399–403, 2000.
19. Voderholzer U, Riemann D, Gann H, Hornyak M, Juengling F, Schumacher M, et al. Transient total sleep loss in cerebral Whipple's disease: A longitudinal study. *J Sleep Res*. 11(4):321–9, 2002.
20. Matthews BR, Jones LK, Saad D a, Aksamit AJ, Josephs K a. Cerebellar ataxia and central nervous system whipple disease. *Arch Neurol*. 62(4):618–20, 2005.
21. Henning S, Tings T, Schmidt H, Tergau F, Wolf S, Scholz K, et al. A case of cerebral Whipple's disease initially presenting with isolated focal myoclonus. *Eur J Neurol*. 13(6):659–61, 2006.
22. Prüss H, Katchanov J, Zschenderlein R, Loddenkemper C, Schneider T, Moos V. A patient with cerebral Whipple disease with gastric involvement but no gastrointestinal symptoms: a consequence of local protective immunity? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 78(8):896–8, 2007.
23. Jones J, Vellend H, Detsky AS, Mourad O. Clinical problem-solving. A stain in time. *N Engl J Med*. 356(1):68–74, 2007.
24. El Helou J, Saliba G, Kolev I, Pierrot-Deseilligny C. Neuro-Whipple confirmed five years after a presumptive diagnosis of a primitive CNS vasculitis. *J Neurol*. 255(6):925–6, 2008.
25. Marumganti AR, Murphy TF. Whipple's disease: Neurological relapse presenting as headache for two years. *J Gen Intern Med*. 23(12):2131–3, 2008.
26. Jackuliak P, Koller T, Baqi L, Plank L, Lasabova Z, Minarik G, et al. Whipple's disease-generalized stage. *Dig Dis Sci*. 53(12):3250–8, 2008.
27. Frazier JL, Quinones-Hinojosa A. Isolated Whipple disease of the brain resembling a tumour. *Acta Neurochir (Wien)*. 151(2):173–5, 2009.
28. Lo Monaco A, Govoni M, Zelante A, Rinaldi R, Scorrano AR, Di Stefano M, et al. Whipple Disease: Unusual Presentation of a Protean and Sometimes Confusing Disease. *Semin Arthritis Rheum*. 38(5):403–6, 2009.
29. Scheurer R a., Kosmorsky GS, Hoffman GS, Farver C, Lee MS, Cestari DM. Can't hear, can't see, and too sore to play. *Surv Ophthalmol*. 55(3):290–6, 2010.
30. Dönmez FY, Ulu EMK, Başaran C, Ünlükaplan M, Uyuşur A, Yildirim M, et al. MRI of recurrent isolated cerebral Whipple's disease. *Diagnostic Interv Radiol*. 16(2):112–5, 2010.

31. Xia C, Duquette A, Frucht S, Lafontaine AL. Whipple's disease presenting with segmental myoclonus and hypersomnia. *Mov Disord.* 27(10):1216–7, 2012.
32. Calandra-Buonaura G, Provini F, Guaraldi P, Pizza F, Cecere A, Barletta G, et al. Oculomasticatory myorhythmia and agrypnia excitata guide the diagnosis of Whipple disease. *Sleep Med* [Internet]. 14(12):1428–30, 2013.
33. Abreu P, Azevedo E, Lobo L, Moura CS, Pontes C. Doença de Whipple e Sistema Nervoso Central. *Acta Med Port.* 18:199–208, 2005.
34. Dutly F, Altwegg M. Whipple's disease and "Tropheryma whippelii". *Clin Microbiol Rev.* 14(3):561–83, 2001.
35. Gerard a, Sarrot-Reynauld F, Liozon E, Cathebras P, Besson G, Robin C. Neurologic presentation of Whipple disease: report of 12 cases and review of the literature. *Med.* 81(6):443–57, 2002.
36. Manzel K, Tranel D, Cooper G. Cognitive and behavioral abnormalities in a case of central nervous system Whipple disease. *Arch Neurol.* 57(3):399–403, 2000.
37. a. G, M. Z. Neurological manifestations of gastrointestinal disorders, with particular reference to the differential diagnosis of multiple sclerosis [Internet]. *Neurological Sciences.* 117–22, 2002.

X. APÊNDICE

Apêndice. Lista de artigos excluídos por falta de localização

1. Christidi, F., Kararizou E., Potagas, C., Triantafyllou, N.I., Stamboulis, E., Zalonis, I. Neurocognitive impairment in Whipple disease with central nervous system involvement. *Cogn Behav Neurol.* Mar;27(1):51-6, 2014.
2. Panegyres, P.K., Foster, J.K., Fallon, M., Connor, C. The amnesic syndrome of primary Whipple disease of the brain. *Cogn Behav Neurol.* Mar;23(1):49-51, 2010.
3. Leesch, W., Fischer, I., Staudinger, R., Miller, D.C., Sathe, S. Primary cerebral Whipple disease presenting as Klüver-Bucy syndrome. *Arch Neurol.* 130-1, 2009.
4. Panegyres, P.K. Diagnosis and management of Whipple's disease of the brain. *Pract Neurol.* Oct;8(5):311-7, 2008.
5. Pettersson, A., Van Winsen, L., Van Oosten, B., Kramers, C., Van de Ven, A., Savelkoul, P., van Agtmael, M. Whipple's disease in mentally retarded patients: report of two cases. *Scand J Infect Dis.* 39(11-12):1071-3, 2007.
6. Lee, A.G. Whipple disease with supranuclear ophthalmoplegia diagnosed by polymerase chain reaction of cerebrospinal fluid. *J Neuroophthalmol.* 22(1):18-21, 2002.