
La Enfermedad de Whipple a más de 110 años de su descubrimiento: una revisión y recopilación de algunos estudios de caso

Wendy Arce-Hernández*

Resumen:

La enfermedad de Whipple es una infección crónica causada por el microorganismo *Tropheryma whippelii* que afecta principalmente al tracto gastrointestinal. La forma clásica de la enfermedad, que incluye pérdida de peso, diarrea, malabsorción, fiebre, no obstante, afecta también las articulaciones, los ganglios linfáticos, el corazón, el sistema nervioso central, los pulmones y otros tejidos. Investigaciones recientes muestran una variedad mucho más amplia de cuadros clínicos relacionados con la infección. El diagnóstico se realiza por biopsia intestinal y en algunos casos se requiere de biología molecular y o microscopía electrónica. El tratamiento incluye antibióticos intravenosos seguido de tratamientos orales de al menos un año de duración.

* Doctora en Medicina y Cirugía por la UNIBE. Médico Asistente General. Fondo de Beneficio Social (FOBESO) Heredia. Teléfono: 8895 0719.
E-mail: wendy2286@hotmail.com

Además, se requiere de revisiones clínicas de por vida para controlar las recidivas de la enfermedad. Se presentan algunos estudios de caso publicados en revistas electrónicas que documentan la experiencia médica en el seguimiento, control, diagnóstico y tratamiento de esta rara enfermedad.

Palabras Clave: ENFERMEDAD DE WHIPPLE - *TROPHERYMA WHIPPELII* - TRACTO GASTROINTESTINAL - SNC - PCR.

Abstract:

Whipple's disease is a chronic infection caused by the microorganism *Tropheryma whippelii* that mainly affects the gastrointestinal tract. The classic form of the disease, which includes weight loss, diarrhea, malabsorption, fever, however, also affects the joints, lymph nodes, heart, central nervous system, lungs and other tissues. Recent research shows a much wider variety of clinical pictures related to the infection. The diagnosis is made by intestinal biopsy and in some cases molecular biology and electron microscopy are required. The treatment includes intravenous antibiotics followed by oral treatments of at least one year. In addition, clinical reviews are required for life to control recurrences of the disease. We present some case studies published in electronic journals that document medical experience in the follow-up of this rare disease.

Key Words: DISEASE OF WHIPPLE - *TROPHERYMA WHIPPELII* - GASTROINTESTINAL TRACT - CNS - PCR.

Recibido: 1° de febrero de 2018

Aceptado: 26 de febrero de 2018

Aspectos Históricos

La Enfermedad de Whipple (EW) fue descrita por primera vez por el patólogo George Hoyot Whipple (1878-1976) en 1907 en un médico misionero en Turquía de 36 años que había vivido en Constantinopla y presentó un cuadro de pérdida de peso, esteatorrea y artralgias que empeoró y llevó a su muerte. El inicio de sus síntomas fue de seis años atrás y la primera sospecha fue de tuberculosis. Murió el 7 de mayo de 1908. Whipple practicó la autopsia 2883 del 9 de mayo de 1908, en el registro de autopsias del Departamento de Patología del Hospital Johns Hopkins (Ortiz-Hidalgo, 2002).

En un principio esta enfermedad se conoció como lipodistrofia intestinal por los hallazgos en necropsia al observar infiltrado de células mononucleares, células gigantes polinucleares y depósitos de ácidos grasos en el intestino y en los ganglios periféricos. Con el hallazgo de estructuras microscópicas en los años 50s se atribuyó un probable origen infeccioso, aunque el organismo causal fue difícil de identificar debido a la dificultad para aislarlo por medio de cultivo. Para los años 1991 con microscopia electrónica se logró identificar bacilos en macrófagos intestinales de la lámina propia y en 1992, con el desarrollo de la biología molecular, se conoce la identidad genética. Actualmente se sabe que es un bacilo con similitudes a los *Actinomyces* conocido como *Tropheryma whippelii*, de las palabras griegas *trophe* (trofismo) y *eryma* (barrera) (Bermejo & Burgos, 2006; Cosme & Bujanda, 2012). El primer cultivo exitoso se realizó casi un siglo después, en el año 2000, llevando a un nuevo nivel de comprensión. En el año 2001 se publica la caracterización fenotípica y en el 2003, la secuenciación completa del genoma de dos cepas de *T. whippelii* (Fenollar *et al.*, 2007).

Etiopatogenia

El origen de la EW se debe a la infección y persistencia de un bacilo débilmente grampositivo, con una longitud de 1-2 μm , del que se conoce poco la forma de transmisión, aunque algunos estudios apuntan a origen ambiental, por la presencia de material

genético en aguas residuales, aguas de desagües o en aguas estancadas de las comunidades rurales y en las heces humanas. Además, se ha observado una asociación con la infección por *Giardia lamblia*, un protozoo presente en el entorno que ocupa probablemente el mismo nicho ecológico, lo que sugiere una transmisión orofecal (Le Scanff & Durieu, 2009). Debido a la afección del aparato digestivo, especialmente del intestino delgado, se cree que la vía de infección puede ser la ingesta del microorganismo y la diseminación linfática y o sanguínea explicaría la afectación a otros órganos (Bermejo & Burgos, 2006).

Este microorganismo coloniza la lámina propia del intestino delgado y se propaga a nódulos linfáticos mesentéricos afectando de forma posterior la circulación sistémica. Se cree que el Ser Humano es el único hospedero y no hay evidencia de transmisión horizontal. Presenta mayor frecuencia en hombres de mediana edad (promedio 49 años) y además los trabajadores agrícolas y de aguas residuales tienen el riesgo aumentado (Torres Gutiérrez, 2016).

Según Cosme & Bujanda (2012), se piensa que la bacteria permanece en los tejidos durante años. En un momento impredecible, la relación germen/huésped se altera y se convierte en patógeno. Este cambio da lugar a un trastorno de la inmunidad. Una vez desencadenada la infección, la diseminación es por vía sanguínea o linfática. La enfermedad sin diagnosticar es mortal. El paciente fallece por caquexia extrema, por un cuadro de malabsorción o por afectación del SNC.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La EW es multisistémica y no frecuente, con manifestaciones entre la cuarta y quinta década de la vida, afectando a hombres y mujeres en proporción de 10 a 1. La clínica típica incluye síntomas como marcada pérdida de peso, diarrea de tipo esteatorrea, dolor y distensión abdominal, fiebre y dolor articular presente en el momento del diagnóstico en más de las dos terceras partes de los pacientes (Cosme & Bujanda, 2012). También, se ha documentado

hiperpigmentación de la piel y afección al corazón como pericarditis, endocarditis y miocarditis o al sistema nervioso central evidenciando algunos síntomas neurológicos (Montes *et al.*, 2007). El adelgazamiento usualmente es gradual con pérdidas de peso entre los 5 a 20 kg. La diarrea suele ser intermitente y acompañada de dolor abdominal. Las artralgias migratorias que comprometen a las grandes articulaciones. También, apatía, irritabilidad, trastornos de las funciones mentales que pueden llegar a demencia, alteración de la verticalidad de la mirada y dificultad para la marcha, mioclonías faciales y oftalmoplegia (Cosme & Bujanda, 2012; Torres Gutiérrez, 2016).

Con respecto al diagnóstico, cuando se presentan los síntomas típicos se utiliza la biopsia intestinal (duodeno-yeyunal). La histología característica tiene una sensibilidad del 94% y es el método estándar para diagnosticar EW, siendo evidencia la presencia de macrófagos con inclusiones intracelulares, PAS (manchas periódicas de ácido-Schiff) positivo, en la lámina propia del intestino delgado. En casos sospechosos sin hallazgos histológicos se requiere de confirmación por microscopia electrónica, inmunohistoquímica o técnicas de biología molecular específicas para la amplificación y detección de material genético del agente, buscando siempre un diagnóstico de certeza que lleve a un tratamiento antibiótico eficaz (Le Scanff & Durieu, 2009; Cosme & Bujanda, 2012).

Según Marth, & Schneider (2008), la microscopia electrónica muestra una bacteria con forma de bastón limitada por una membrana trilaminar (Figura 1A), Sin embargo, aunque esta permitió reconocer el agente en un principio, no es recomendable como herramienta de diagnóstico por la baja sensibilidad, el tiempo de preparación de las muestras y la necesidad de laboratorios y equipos especializados. Por su parte, los hallazgos del Consorcio Europeo sobre la EW en genética molecular e inmunología han logrado una base mejorada para el diagnóstico y la terapia.

El método por PCR determina la presencia de la secuencia nucleofílica de un segmento del gen que codifica para 16S ARN ribosomal de *T. whippelii* (Figura 1B), Sin embargo, existen pacientes portadores sanos PCR positivos, por lo que se recomienda utilizar

este método para pacientes sospechosos a la enfermedad, además que debe ser realizado en laboratorios especializados por las limitaciones técnicas (Marth, & Schneider, 2008). En cuanto al Ensayo por PCR de cuantitativa, autores como Fenollar y otros (2008), indican que las muestras no invasivas para detección en primera línea resultan de saliva o excremento, aunque cuando ambas resulten positivas, debe analizarse con cuidado el caso, en especial ante alta carga bacteriana, pues carece de sensibilidad en caso de la enfermedad localizada. Existen reportes de este ensayo realizado en biopsias congeladas o frescas de duodeno, linfonodos o válvula cardiaca (Fenollar *et al.*, 2002).

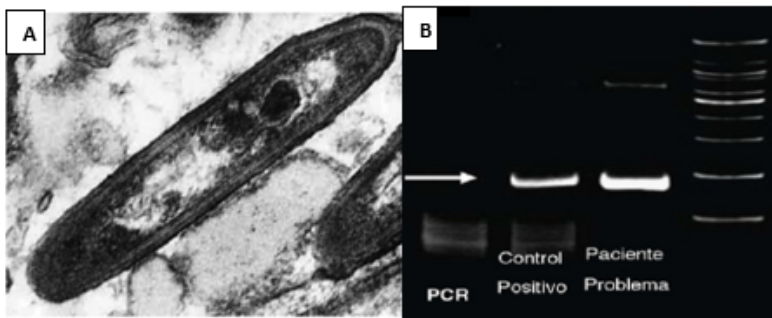


Figura 1. A Microscopia electrónica de *Tropheryma whipplei*, se muestra la apariencia trilaminar (Extraído de Casals-Seoane & Gisbert, 2016). B. PCR para la detección del ARN 16S de *Tropheryma whippelii* (peso molecular 160 pb en una biopsia cerebral periventricular, tomado de Domínguez *et al.*, (2013)).

Por otro lado, la histología puede mejorarse realizando inmunotinción utilizando anticuerpos específicos contra el microorganismo causal, siendo la técnica de inmunohistoquímica más sensible que la tinción PAS, pues permite la identificación de *T. whippelii* en tejidos que no revelan PAS positivo (Marth, & Schneider, 2008). Por su parte, Baisden *et al.* (2002) en su investigación describen un método sensible y específico para el diagnóstico inmunohistoquímico con tejidos embebidos en parafina.

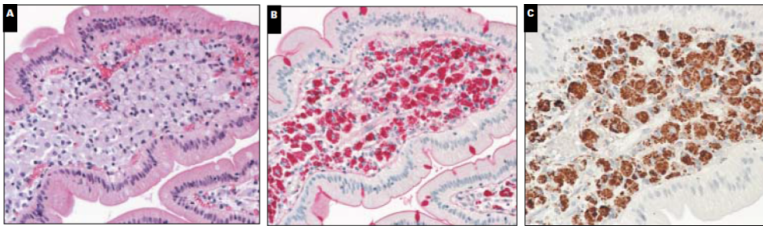


Figura 2. A. Biopsia endoscópica de intestino delgado que muestra características de la enfermedad de Whipple, macrófagos espumosos llenan la lámina propia y prominentes lacteales dilatados. **B.** Macrófagos granulares PAS positivo, partículas bacilares resistentes a diastasa. **C.** Tinción inmunohistoquímica que refleja el patrón PAS. Tomado de Baisden *et al.* (2002).

De acuerdo con (Cosme & Bujanda (2012) el tratamiento se realiza con antibióticos que pasen la barrera hematoencefálica, como cotrimoxazol o ceftriaxona, para evitar las recaídas neurológicas. Se recomienda ceftriaxona (2 g/día) o meropenem (3 g/día) por vía intravenosa, seguido de cotrimoxazol (160-800 mg/2 veces día) por vía oral, al menos 12 meses. En las formas neurológicas aisladas se usa ceftriaxona (2-4 g/día) intravenosa durante 15-30 días, seguido de cotrimoxazol (320-1600 mg/día) o doxiciclina (200 mg/día) o cefixima (400 mg/día) hasta que la PCR en el líquido cefalorraquídeo sea negativa. En caso de recaída se recomienda penicilina ($1,2 \times 10^6$ unidades/día) más estreptomycinina (1 g/día) intravenosas durante medio mes, seguida de doxiciclina (200 mg/día) junto a hidroxyclorequina (200 mg/3 veces al día) o cefalosporinas durante 12 meses. Además, es importante realizar seguimiento al menos 10 años por histología más PCR o ME.

Estudios de caso

A continuación, se resumen diferentes estudios de caso publicados en revistas electrónicas, donde se expone el desarrollo de la enfermedad, así como síntomas presentados por algunos pacientes:

Breve historia clínica y diagnóstico	Edad y sexo	Síntomas y tratamiento	Autor
<p>Episodios febriles y recaídas neurológicas desde los 33 años. Diagnóstico por biopsia duodenal a los 53 años. Fue asintomático hasta los 70 años, desarrollando un síndrome confusional a los 72 años. Después de una intervención la biopsia cerebral periventricular mostro macrófagos PAS+ y PCR positiva para <i>T. whippelii</i></p>	<p>Hombre 78 años</p>	<p>Múltiples recaídas neurológicas, diagnóstico certero después de varios meses de diarreas recurrentes, con la evolución y persistencia de la infección el paciente manifestó trastornos del SNC como hidrocefalia y síndrome confusional.</p> <p>Recibió sulfametoxazol y trimetoprim (ST) por vía oral por más de 6 años. Ante la recaída y diagnóstico confirmatorio se reincorporó ST (800 mg y 160 mg, respectivamente, 2 veces por día) continuado y ceftriaxona intramuscular (1 g 2 veces por día) durante 2 meses. Los síntomas desaparecieron y control de resonancia cerebral a los 77 años no mostró lesiones.</p>	<p>Domínguez <i>et al.</i>, 2013</p>
<p>Episodios diarreicos y pérdida de peso, artralgias de varios años de evolución.</p> <p>Diagnóstico de biopsia duodenal por microscopia óptica e histología con revelaciones como ensanchamiento y aplanamiento de las vellosidades intestinales, lámina propia de la mucosa intestinal masivamente ocupada y expandida por una proliferación difusa de elementos histiocitarios, con histoquímica PAS positiva con patrón granular.</p>	<p>Hombre 70 años</p>	<p>Presentaba hipertensión arterial y fibrilación auricular. Auscultación pulmonar normal y sin adenopatías, abdomen blando depresible con dolor a la palpación en epigastrio y peristalsis aumentada.</p> <p>Se trata con cotrimoxazol oral (160/800 mg) dos veces al día y ácido fólico; tras 9 meses de tratamiento el paciente está asintomático, sin diarrea y ganancia de 8 kg de peso.</p>	<p>García Bernárdez <i>et al.</i>, 2005</p>
<p>Antecedentes de síndrome depresivo, artrosis, osteoporosis, divertículos en sigma y varios ingresos por anemia y fallo cardíaco secundario con estudio normal incluyendo endoscopias digestivas. Se realizaron biopsias duodenales y ganglionares y se solicitó PCR. Se confirma presencia de infección por presencia de infección por <i>Tropheryma whippelii</i>.</p>	<p>Mujer 73 años</p>	<p>Ingresó de nuevo por astenia y pérdida de 14 kg en los últimos 10 meses. No refería diarrea, artralgias ni otra clínica asociada.</p> <p>Se inició tratamiento antibiótico con cotrimoxazol y suplementos de ácido fólico. Paciente muestra recuperación y ganancia de peso corporal.</p>	<p>García Bernárdez <i>et al.</i>, 2005</p>

<p>En 1990, le fue detectada una leucocitosis. Asintomático. En 1992 es remitido a medicina interna por síndrome general, con adelgazamiento de 10 Kg.</p> <p>La biopsia duodenal detectó ensanchamiento de las vellosidades intestinales con acúmulos de macrófagos PAS positivos en la lámina propia, sugestivos de EW.</p>	<p>Hombre 59 años</p>	<p>Un año después, desarrolla un cuadro de oligoartritis migratoria de grandes articulaciones junto a episodios intermitentes de diarrea.</p> <p>Se inició tratamiento con trimetoprim/sulfametoxazol (160/800 mg/12 h) presentando mejoría clínica con recuperación de 7 Kg en 3 meses.</p>	<p>Jirout Casillas <i>et al.</i>, 2001</p>
<p>En 1992 acude por cuadro de oligoartritis migratoria de grandes articulaciones de miembros inferiores. Estudios iniciales practicados no llevan a diagnóstico.</p> <p>La biopsia duodenal, que mostró moderada atrofia de vellosidades, sin evidencia histológica de EW. El paciente empeoró progresivamente. En diciembre de 1996 se practicó una 2ª biopsia duodenal, nuevamente negativa.</p>	<p>Hombre 60 años</p>	<p>Seis meses después presentó erupción eritemato-escamosa en pies con onicopatía, interpretada como psoriasis por un dermatólogo. En febrero de 1994 ingresa por síndrome general, de 3 meses de evolución, con adelgazamiento de 7 Kg, acompañado de febrícula, dolor abdominal, alternancia diarrea/estreñimiento y artritis. El cuadro mejoró parcialmente con esteroides, pero, en marzo de 1996, experimenta nueva recaída, con progresiva anemia. Ante la fuerte sospecha de EW, se plantea tratamiento antibiótico empírico con Penicilina G-procaína (1.200.000 U/día) y estreptomina (1 g/día) durante 14 días y posteriormente con trimetoprim/sulfametoxazol (160-800 mg/12 h). Tres meses después estaba asintomático, con ganancia de 11 Kg.</p>	<p>Jirout Casillas <i>et al.</i>, 2001</p>

Conclusión

La enfermedad de Whipple es una infección crónica causada por el microorganismo *Tropheryma whippelii* que afecta principalmente al tracto gastrointestinal, que puede ocurrir tanto en mujeres como en hombres desde temprana o mediana edad y manifestar signos clínicos avanzados al trascurrir los años.

Esta investigación pretende crear conciencia en la importancia en el conocimiento de la misma, así como la forma de presentación clínica, para que el criterio médico sea guiado con un diagnóstico certero, y llevarlo a un tratamiento efectivo, de ser posible en un principio de la enfermedad.

Bibliografía

- Baisden, B. L., Lepidi, H., Raoult, D., Argani, P., Yardley, J. H., & Dumler, J. S. (2002). Diagnosis of Whipple disease by immunohistochemical analysis: a sensitive and specific method for the detection of *Tropheryma whippelii* (the Whipple bacillus) in paraffin-embedded tissue. *American journal of clinical pathology*, 118(5), 742-748.
- Bermejo, P., & Burgos, A. (2006). Enfermedad de Whipple y sistema nervioso central. *Medicina clínica*, 127(10), 379-385.
- Casals-Seoane, F., & Gisbert, J. P. (2016). Enfermedad de Whipple. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(5), 249-255.
- Cosme, Á., & Bujanda, L. (2012). Enfermedad de Whipple. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 104(5), 276-276.

- Domínguez, R. O., Muller, C., Davolos, I., MacKeith, P., Arias, E., & Taratuto, A. L. (2013). Enfermedad de Whipple: Múltiples recaídas sistémicas y neurológicas. *Neurología*, 28(1), 57-59.
- Fenollar, F., Fournier, P. E., Raoult, D., Gérolami, R., Lepidi, H., & Poyart, C. (2002). Quantitative detection of *Tropheryma whipplei* DNA by real-time PCR. *Journal of clinical microbiology*, 40(3), 1119-1120.
- Fenollar, F., Puéchal, X., & Raoult, D. (2007). Whipple's disease. *New England Journal of Medicine*, 356(1), 55-66.
- Fenollar, F., Laouira, S., Lepidi, H., Rolain, J. M., & Raoult, D. (2008). Value of *Tropheryma whipplei* quantitative polymerase chain reaction assay for the diagnosis of Whipple disease: usefulness of saliva and stool specimens for first-line screening. *Clinical infectious diseases*, 47(5), 659-667.
- García Bernárdez, A. M., García Díez, A. I., Álvarez Cuesta, C. C., Gallego Villalobos, M., Vallina Álvarez, E., & Arribas Castrillo, J. M. (2005). Enfermedad de Whipple: Dos nuevos casos de una enfermedad infradiagnosticada. In *Anales de medicina interna*, 22 (5), 231-234.
- Jirout Casillas, F., Ballina García, J., Fernández Sánchez, J. A., Queiro Silva, R., Ordás Calvo, C., & Rodríguez Pérez, A. (2001). Manifestaciones atípicas de la enfermedad de Whipple. In *Anales de Medicina Interna*, 18(1), 24-26.
- Le Scanff, J., & Durieu, I. (2009). Enfermedad de Whipple. *EMC-Tratado de Medicina*, 13(3), 1-5.
- Marth, T., & Schneider, T. (2008). Whipple disease. *Current opinion in gastroenterology*, 24(2), 141-148.
- Montes, J. M., Guerrero, R. F., Mendoza, L. H., Olivas, M. A. S., &

Zavala, M. P. V. (2007). La enfermedad de Whipple. *Rev Med Hosp Gen Mex*, 70(4), 194-199.

Ortiz-Hidalgo, C. (2002). George H. Whipple. Premio Nobel en Fisiología y Medicina en 1934. La enfermedad de Whipple, la anemia perniciosa y otras contribuciones a la medicina. *Gac Méd Méx*, 138(4).

Torres Gutiérrez, I. P. (2016). Enfermedad Whipple. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 72(617), 791-793.