



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Caso clínico

Enfermedad de Whipple. Presentación de un caso y revisión de la literatura

Vega-López CA,¹ Carrillo-Ocampo JL,¹ Castillo-García J,² González-de la Mora JJ,² Alemán-Ortiz G,³ Romo-Aguirre C.⁴

- 1 Médico residente de Medicina Interna.
- 2 Cirujano General adscrito al Departamento de Cirugía General.
- 3 Médico Internista adscrito al Departamento de Medicina Interna.
- 4 Médico Patólogo adscrito al Servicio de Patología. Hospital Ángeles del Pedregal. México, D. F.

Recibido el 25 de febrero de 2010; aceptado el 17 de mayo de 2010.

■ Resumen

La enfermedad de Whipple es una entidad multisistémica de origen infeccioso causada por una bacteria Gram-positiva perteneciente a la familia de los actinomicetos denominada *Tropheryma whipplei*. Se presenta con mayor frecuencia en el género masculino y 13% de los pacientes debutan con diarrea grave, acompañada de fiebre, adenopatías periféricas, pérdida de peso e hiperpigmentación cutánea. El diagnóstico se realiza a través del estudio de la biopsia duodenal por endoscopía, observándose macrófagos espumosos positivos al ácido peryódico de Schiff (PAS) y en aquellos casos en donde la histología es negativa, se puede realizar la identificación del bacilo mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Presentamos el caso de una

Palabras clave:
Enfermedad de Whipple, *Tropheryma whipplei*, diarrea, duodeno, malabsorción, México.

■ Abstract

Whipple's disease is a systemic infectious condition caused by a gram-positive bacteria belonging to the family of actinomycetes called Tropheryma whipplei. It presents most often in males and 13% of patients present with severe diarrhea, fever, adenopathy, weight loss and pigmentation of the skin. Diagnosis is made through duodenal biopsy by which shows foamy macrophages PAS positive. In cases where the histology is negative, we can make the identification of the infectious agent by polymerase-chain reaction (PCR). We describe a 47 years old woman with Whipple's disease whose diagnosis was made through the duodenum and colon biopsies showing infiltration by PAS-positive macrophages.

Key words:
Whipple's disease, *Tropheryma whipplei*, diarrhea, duodenum, Mexico.

Correspondencia: Dr. César Augusto Vega López. Casahuate N°7, Col. Infonavit Iztacalco. Teléfono: 5650-0523. Delegación Iztacalco, México, D.F. Correo electrónico: rumania50@hotmail.com

mujer de 47 años de edad con enfermedad de Whipple, cuyo diagnóstico se realizó a través de biopsias de duodeno y colon que mostraron infiltración por macrófagos positivos al PAS.

■ Introducción

La enfermedad de Whipple es una condición multisistémica de origen infeccioso, causada por una bacteria Gram positiva perteneciente a la familia de los actinomicetos, denominada *Tropheryma whippelii*.^{1,2} Fue descrita en 1907 por George Whipple; inicialmente se le denominó lipodistrofia intestinal y en el año de 1992, Relman logró identificar a la bacteria responsable de la enfermedad mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).^{1,3,4} Afecta con mayor frecuencia a los hombres, con una proporción de 10:1; la edad más frecuente de presentación es entre los 30 a 40 años de edad y al inicio predominan los síntomas articulares como poliartralgias o poliartritis migratoria y simétrica que no suelen producir deformidad ni alteraciones radiológicas.^{5,6} Aproximadamente 13% de los pacientes portadores de ésta enfermedad debutan con episodios de diarrea grave, con heces acuosas asociada a fiebre (20% a 40% de los casos), adenopatías periféricas (50%), pérdida de peso (100%) e hiperpigmentación cutánea (40%). La afectación neurológica y cardíaca se producen en 10% de los casos.^{1,4,7}

■ Presentación del caso

Mujer de 47 años, con antecedentes familiares de carcinoma gástrico, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica así como antecedentes personales de estreñimiento grave durante la infancia y la juventud; es alérgica a las sulfas. Su padecimiento se inició cuatro semanas antes de su ingreso, al presentar de manera súbita evacuaciones líquidas en número entre ocho a nueve por día, acuosas, sin moco ni sangre, acompañadas de fiebre no cuantificada las primeras 24 a 36 horas

del padecimiento, astenia, adinamia, así como artralgias en rodillas y articulaciones interfalángicas distales, pérdida de 6 kg de peso en dos semanas. Luego de la aparición de los primeros síntomas se le prescribió ciprofloxacina, agregándose en el cuarto día de tratamiento quinifamida sin obtener resultados. Luego de 10 días, se modificó el tratamiento a colistín con furazolidona y racecadotril, sin mejoría. Acudió a valoración con médico particular, quien indicó metronidazol, salicilato de bismuto y lactobacilos acidófilos por 10 días, así como mesalazina con mejoría parcial sólo de la diarrea. Debido a la mala respuesta al tratamiento, se decidió su hospitalización. A la exploración física destacaba deshidratación moderada de cavidad oral, palidez generalizada de mucosas y tegumentos, sin alteraciones cardiopulmonares, abdomen distendido, con ruidos intestinales aumentados en ritmo e intensidad. En las extremidades inferiores se observó edema en los tobillos y datos de insuficiencia venosa. Se inició protocolo de estudio para diarrea crónica (**Tabla 1**). Se realizó prueba de D-xilosa en sangre y orina encontrándose estas en límites bajos, el análisis de las heces mostró una evacuación líquida, café, con escasos restos de alimento y moco moderado, leucocitos moderados, fibras musculares escasas y almidón escaso, moco fecal con presencia de leucocitos polimorfonucleares 80%, mononucleares 20% y eritrocitos escasos. El coprocultivo mostró desarrollo de flora normal y el análisis coproparasitoscópico fue negativo. La determinación de antígeno carcinoembrionario y alfafetoproteína fue negativa al igual que las toxina A y B para *Clostridium difficile* y los anticuerpos anti gliadina y anti endomisio. El ultrasonido abdominal fue normal y el tránsito intestinal mostró aumento en el peristaltismo intestinal y engrosamiento de los pliegues a nivel de

■ **Tabla 1.** Hallazgos de laboratorio al ingreso.

Hemoglobina	13.5 g/dL
Hematocrito	40.2%
Plaquetas	356,000/dL
Leucocitos	5,9007/dL
Creatinina sérica	0.86 mg/dL
Urea	17.6 mg/dL
Sodio	139 mEq/L
Potasio	3.77 mEq/L
Cloro	109 mEq/L
Calcio	8.6 mg/dL
Fósforo	3.03 mg/dL
Proteínas totales	6.0 g/dL
Albúmina	3.1 g/dL
Colesterol	170 mg/dL
Transaminasa glutámico pirúvica	26.2 UI/L
Transaminasa glutámico oxaloacética	29.3 UI/L
Fosfatasa alcalina	45 UI/L
Glucosa	78 mg/dL
Bilirrubinas totales	0.43 mg/dL
Tiempo de protrombina	12.3 segundos
Triyodotironina (T3)	134.7 ng/dL
Tetrayodotironina (T4)	14.1 mcg/dL
Hormona estimulante de la tiroides	1.31 mcUI/mL

yeyuno e íleon (**Figura 1**). Debido a que la paciente continuaba con evacuaciones diarreicas se decidió iniciar manejo antimicrobiano con ciprofloxacino y metronidazol.

Se le realizó gastroscopia y colonoscopia que mostraron gastritis erosiva antral y duodenitis leve, así como enfermedad diverticular de colon no complicada, un pólipo en colon transverso y tres pólipos a nivel de colon sigmoides, realizándose polipectomía con recuperación de las lesiones para análisis histopatológico (**Figura 2**). Se tomaron biopsias complementarias del duodeno y diversos segmentos del colon que mostraron la presencia de macrófagos subepiteliales positivos a la tinción de ácido peryodico de Schiff (PAS) y negativa a la tinción de Ziehl-Nielsen, compatible con enfermedad de Whipple (**Figura 3**). Se modificó el tratamiento iniciando ceftriaxona por vía intravenosa durante dos semanas con desaparición de la

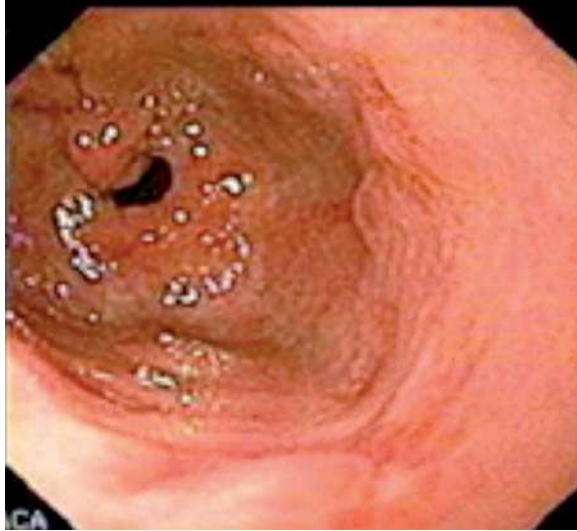
■ **Figura 1.** Tránsito intestinal; se aprecia engrosamiento de los pliegues a nivel de yeyuno e íleon.

diarrea a las 24 horas de haber iniciado el manejo. Egresó con doxiciclina y se mantuvo en vigilancia durante seis meses, durante los cuales estuvo asintomática.

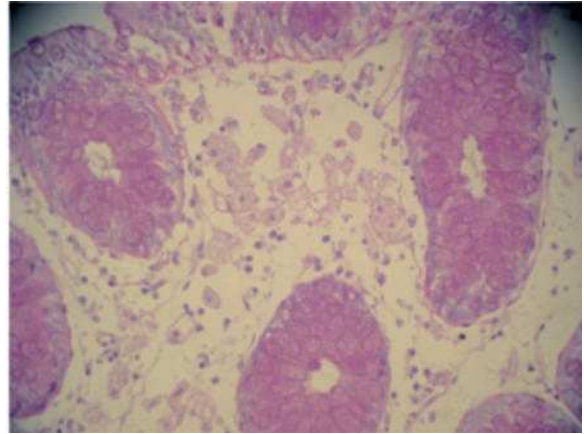
■ Discusión

La enfermedad de Whipple es de origen infeccioso, más frecuente en los hombres y con afectación a diversos sistemas del organismo. Su diagnóstico se basa en la sospecha de la enfermedad ante la presencia de un síndrome de mala-absorción, acompañado de manifestaciones extradigestivas en la mayoría de los casos. En los exámenes de laboratorio destacan la presencia de anemia, con recuento leucocitario normal o aumentado, hipoalbuminemia e hipocolesterolemia como datos de malabsorción a nivel intestinal.^{8,9} En los estudios radiológicos se pueden observar dilatación de asas

■ **Figura 2.** Antro gástrico; presencia de imagen erosiva.



■ **Figura 3.** Biopsia de colon transverso; se observan macrófagos subepiteliales vacuolados positivos a la tinción de PAS, 100x.



con mucosa prominente y plegada principalmente a nivel de duodeno y yeyuno así como nódulos linfáticos en la tomografía de abdomen. Sin embargo el mejor método diagnóstico es el estudio de la biopsia duodenal. La endoscopia permite observar áreas con acúmulo de puntos rojos y pérdida de sus vellosidades en el duodeno.^{1,2,9} Las biopsias tomadas a este nivel, muestran macrófagos espumosos positivos al ácido peryódico de Schiff (PAS) y en los casos en los que la histología es negativa, se debe realizar la identificación del bacilo mediante PCR, en el mismo tejido duodenal.^{2,3}

El tratamiento de elección es el trimetoprim con sulfametoxazol junto con ácido fólico durante un periodo mínimo de un año y en los pacientes alérgicos a las sulfas, se puede emplear penicilina oral, cefixima y fluoroquinolonas, que han sustituido a las tetraciclinas debido a las elevadas tasas de recaída que se producen éstas.^{8,10} Sin embargo, algunos autores han recomendado nuevamente su empleo en asociación con hidroxiclороquina durante un año en lugar del trimetoprim con sulfametoxazol, ya que se han descrito mutaciones en el genoma de la bacteria posterior al tratamiento con este antibiótico.⁹ En los casos en que existe compromiso neurológico, se ha recomendado la administración de penicilina, cefalosporinas de tercera

generación o de carbapenémicos por vía intravenosa durante dos semanas seguida de uno de los antibióticos ya comentados por vía oral durante un año.⁸⁻¹⁰ Algunos expertos han recomendado la realización de endoscopia cada seis meses, con el fin verificar la desaparición del material PAS positivo y corroborar la curación del paciente. Sin embargo, se han descrito casos en los que este material puede persistir después de un año de tratamiento. Otros investigadores han recomendado realizar PCR del tejido duodenal para corroborar la respuesta al tratamiento.⁸

En el caso clínico que aquí presentamos, destaca que se trató de una mujer, con lo que es uno de los pocos casos descritos en la literatura biomédica. En una búsqueda bibliográfica realizada desde el año 2000 hasta el 2010 en diferentes bases científicas (PubMed, Medline, Imbiomed, Elsevier, Doyma y Scielo), empleando las palabras clave *Whipple's disease* y *Tropheryma whipplei* y limitada a informes de casos, encontramos sólo 22 casos de la enfermedad descritos en mujeres. Este hecho, aunado a que se trata de un padecimiento poco frecuente, contribuyó a que la enfermedad no se sospechara de manera inicial. Sin embargo, el diagnóstico se pudo establecer debido a la presencia de artralgias, la pérdida de peso significativa,

los datos de malabsorción intestinal (como hipoalbuminemia), el engrosamiento de los pliegues a nivel de intestino delgado aunado a la detección de macrófagos espumosos PAS positivos en la biopsia duodenal con tinción de Ziehl Nielsen negativa.

Concluimos que la enfermedad de Whipple es una infección con afectación multi-sistémica, que se presenta como un complejo de manifestaciones clínicas heterogéneas y que, aunque predomina en hombres, también afecta a las mujeres. Consideramos que la presentación de este caso es importante, pues contribuye a mantenerla presente entre las posibilidades diagnósticas, reconocerla en forma temprana y establecer el tratamiento adecuado, ya que la pronta instauración del mismo conlleva un buen pronóstico en la mayoría de las veces.

Referencias

1. Montes-Montes J, Flores-Guerrero R, Hernández-Mendoza L, et al. La enfermedad de Whipple. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2007;70:194-199.
2. Reyes-Martínez C, Cordero-Fernández C, Torronteras-Santiago R, et al. Enfermedad de Whipple: presentación de los casos diagnosticados en nuestro hospital. *Rev Esp Enferm Dig* 2003;95:143-148.
3. Azúa-Romero J, Yus C, Alfaro J. Enfermedad de Whipple de manifestación exclusivamente intestinal. *Res Esp Patol* 2002;35:107-111.
4. Ortiz-Hidalgo C, 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 Med Mex* 2002;138:371-376.
5. Jirout-Casillas F, Ballina-García FJ, Fernández-Sánchez JA, et al. Manifestaciones atípicas de la enfermedad de Whipple. *An Med Interna (Madrid)* 2001;18:24-26.
6. Ojeda E, Cosme A, Lapaza J, et al. Manifestaciones infrecuentes de la enfermedad de Whipple. Estudio de cuatro casos. *Gac Med Bilbao* 2005;102:75-79.
7. Montes-Montes J, Flores-Guerrero R, Hernández-Mendoza L, et al. Cumple su primer centenario la enfermedad de Whipple. *Rev Alerg Mex* 2009;56:92-98.
8. Otón-Nieto E, Cano-Ruiz A, Martín-Scapa MA, et al. Controversias en el manejo clínico de la enfermedad de Whipple. *An Med Interna (Madrid)* 2004;21:488-490.
9. Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, et al. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2008;8:179-90.
10. Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's disease. *N Engl J Med* 2007;356:55-66.