



PRESENTACIÓN DE CASO

Enfermedad de Whipple, una causa poco frecuente de diarrea

Whipple's disease, a rare cause of diarrhea

Eduardo Crespo Ramírez¹, Agustín Lemus Saracino², Surama González Pérez³

¹Médico. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Gastroenterología. Máster en Longevidad Satisfactoria. Profesor Auxiliar. Hospital General Docente Abel Santamaría Cuadrado. Pinar del Río. Cuba. ediel@infomed.sld.cu

²Médico. Especialista de Segundo Grado en Anatomía Patológica. Máster en Longevidad Satisfactoria. Profesor Auxiliar. Hospital General Docente Abel Santamaría Cuadrado. Pinar del Río. Cuba. agustinl@infomed.sld.cu

³Médica. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Gastroenterología. Profesor Auxiliar. Hospital General Docente Abel Santamaría Cuadrado. Pinar del Río. Cuba. sunelis@infomed.sld.cu

Recibido: 27 de febrero de 2017
Aprobado: 22 de mayo de 2017

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Whipple es una condición multisistémica de origen infeccioso, muy poco frecuente, que afecta al tracto gastrointestinal preferentemente, y en especial al intestino delgado.

Presentación de caso: Paciente femenina de la raza blanca de 53 años de edad que se presenta a consulta de gastroenterología del Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado", remitido de su área de salud, por presentar un síndrome diarreico crónico, sin manifestaciones extraintestinales, lo que dificultó el diagnóstico, que unido a los hallazgos histopatológicos nos permitieron llegar al diagnóstico.

Conclusiones: La Enfermedad de Whipple es una infección crónica, provocada por una bacteria del género *Actinomyces*, la *Tropheryma whippelii*, que resulta muy difícil de cultivar y cuyo diagnóstico de certeza actualmente se alcanza por medio del estudio histopatológico de biopsias seriadas del tubo digestivo. El tratamiento es con antibióticoterapia por larga data.

DeCS: ENFERMEDAD DE WHIPPLE;
MALABSORCIÓN; TROPHYRYMA;
LIPODISTROFIA INTESTINAL.

ABSTRACT

Introduction: Whipple's disease is a very rare infectious, multisystemic condition that affects the gastrointestinal tract and especially the small intestine.

Case report: a 53-year-old white female patient presented to the gastroenterology clinic at Abel Santamaría Cuadrado General Teaching Hospital, referred from her health area, for presenting a chronic diarrheal syndrome without extra-intestinal manifestations, making the diagnosis difficult, that along with the histopathological findings, allowed reaching to the diagnosis.

Conclusion: Whipple's disease is a chronic infection caused by a bacterium of the genus *Actinomyces*, *Tropheryma whippelii*, which is very difficult to cultivate and the diagnosis of certainty is currently reached by the histopathological study of serial biopsies of the digestive tract. Antibiotic therapy for a long time is the treatment.

DeCS: WHIPPLE'S DISEASE;
MALABSORPTION; TROPHYRYMA;
INTESTINAL LIPODYSTROPHY.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Whipple (EW) es una enfermedad crónica sistémica con predilección por el aparato digestivo, especialmente el intestino delgado, descrita por vez primera en 1907 por George H. Whipple, quien la denominó (lipodistrofia intestinal). Puede comprometer otras estructuras como las articulaciones, el corazón y el sistema nervioso central. Su origen está en la infección por una bacteria Gram positiva perteneciente a la familia de los actinomicetos denominada *Tropheryma whippelii*.¹ Afecta con mayor frecuencia a los hombres, con una proporción de 10:1, la edad más frecuente de presentación es entre 30 y 40 años de edad, predomina en la raza blanca y sin factores de riesgo ocupacionales. El estudio histológico es el método estándar para el diagnóstico de la EW, caracterizado por la presencia de macrófagos con inclusión intracelular en la lámina propia del intestino delgado.² Muchos médicos, incluyendo especialistas en gastroenterología nunca han visto un solo caso en toda su carrera, sin embargo esta enfermedad es la principal causa bacteriana

de malabsorción crónica.³ La bacteria está en el ambiente, se sospecha su presencia en el agua, verduras contaminadas o en heces fecales de humano, lo cual sugiere que su transmisión es fecal-oral. Su periodo de incubación es de 2 semanas a 3 meses; sin embargo, el diagnóstico puede tardar años.³

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente femenina de la raza blanca de 53 años de edad sin antecedentes relevantes de salud, que es remitido de su área de salud a consulta de gastroenterología del Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado", refiriendo diarreas de 5 meses de evolución presentando de 5 a 6 deposiciones por día, las cuales se han exacerbado en las últimas semanas, hasta tener 8 deposiciones por día las cuales se caracterizan por ser líquidas, abundantes, mal olientes, espumosas, acompañadas de distensión abdominal, febrícula y pérdida de peso importante, por lo cual había requerido varios ingresos en el transcurso de estos meses, es vista en consulta de gastroenterología, al examen físico se detectan adenopatías submaxilares, no otras alteraciones, se le indica estudios complementarios, los que demuestran, cifras de hemoglobina ligeramente bajas (10.6 g/l), conteo leucocitario elevado (13.2×10^3), eritrosedimentación globular (57 mm/hr).

Se realizan estudios imagenológicos, como ultrasonido de abdomen, donde no se visualizan alteraciones.

Se decide realizar estudios endoscópicos, colonoscopia la cual arroja hiperemia de la mucosa del rectosigmoide tomándose biopsia para estudio histológico, concluyéndose como una colitis inespecífica para lo cual se le pone tratamiento con metronidazol con el cual mejora momentáneamente, con recaída a los 15 días del tratamiento, por lo que se le realiza una videogastroduodenoscopia. (Figura 1)



Fig. 1. Imagen endoscópica vista en segunda porción del duodeno, en la cual se observa mucosa afelpada, con eritema de intensidad moderada con pliegues dekerckring conservados, múltiples lesiones elevadas blanquecina-amarillentas de diferente diámetro a las cuales se le toma múltiples biopsias para estudio histológico.(Figura 2)

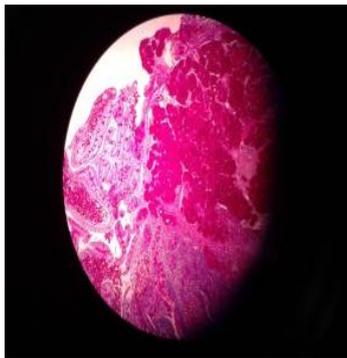


Fig. 2. Biopsia de duodeno, se concluye: Enfermedad de Whipple, variante duodenal con presencia de partículas bacilíferas. PAS (ácido periódico de Schiff) positivas.

DISCUSIÓN

En 1907 George Whipple describió una nueva entidad caracterizada por depósitos de grasa en la mucosa intestinal y ganglios mesentéricos.

Actualmente se sabe que la EW es una enfermedad infecciosa crónica, muy poco frecuente, que afecta al tracto gastrointestinal preferentemente, y en especial al intestino delgado. Predomina en varones (87%) entre los 30-40 años, sin factores de riesgo ocupacionales.²

En el año 2000 se consiguió un cultivo tras 65 días de incubación, demostrando por PCR (Reacción en cadena de la polimerasa) que se trataba de la *tropheryma whippelii*.¹

Dado que las manifestaciones más importantes son las digestivas se asume que la vía oral sería la ruta de la infección. Parece que las bacterias atraviesan las células epiteliales desde la luz, cruzando la membrana basal y propiciando una respuesta macrofágica. La bacteria se encuentra más fácilmente fuera de la célula huésped, lo que indicaría que se trata de un patógeno extracelular, siendo quizá el microambiente de la lámina propia la clave para obtener un cultivo apropiado.³

Clínicamente los primeros síntomas son los articulares, generalmente en forma de poliartalgias migratorias y simétricas sin artritis, y a diferencia de la artritis reumatoide no hay deformidades articulares.^{4,5} En un 13% el debut es en forma de diarrea intensa (más de 8 deposiciones/día) con heces malolientes líquidas. Entre los síntomas clínicos destacan la fiebre, hipotensión, hiperpigmentación y las adenopatías periféricas; los síntomas digestivos derivan del cuadro de malabsorción, observando en el 100% de los casos pérdida de peso, y con menos frecuencia abdomen distendido doloroso.^{3,6}

La afectación neurológica y cardíaca es relativamente frecuente, en general el cuadro clínico es polimorfo, con gran cantidad de síntomas extradigestivos que prácticamente en la totalidad de los casos acompañan al síndrome de malabsorción.⁷

Lo que más llama la atención en nuestra paciente es la total ausencia de clínica extradigestiva, lo que dificultó enormemente el juicio clínico y provocó una demora en el diagnóstico definitivo.

En los estudios complementarios es habitual encontrar una anemia leve con ligera leucocitosis, siendo lo más evidente una esteatorrea (93% de casos) con la prueba de la D-xilosa patológica.

El diagnóstico se sospecha en primer lugar, con la clínica y la radiología, siendo el método más efectivo la fibrogastroscoopia

con toma de múltiples biopsias y su posterior estudio histológico.^{1-3, 6}

El tránsito intestinal muestra un engrosamiento de los pliegues intestinales más marcado a nivel de duodeno y yeyuno. Con la gastroendoscopia se ven pliegues engrosados y típicamente cubiertos de gránulos amarillentos, confluentes, entre los cuales aparecen tractos rojizo-hemorrágicos configurando un aspecto en alfombra de pelos.^{2,3}

Los hallazgos microscópicos son típicos, observándose una lámina propia masivamente ocupada por macrófagos espumosos de citoplasma claro, microvacuolado y basófilo, que la expanden y pueden llegar a alterar la estructura vellositaria, provocando cierto grado de atrofia vellositaria. Los ganglios mesentéricos suelen mostrar una distorsión arquitectural, con fibrosis, granulomas sarcoideos y macrófagos PAS positivos.⁶

Los cambios de la mucosa y de los ganglios se suelen acompañar, con frecuencia, por vacuolas y espacios conteniendo grasa, lo que se debe, aparentemente a una extravasación secundaria a la obstrucción de los vasos linfáticos.

El material PAS positivo, que corresponde a las bacterias fagocitadas, es resistente a la diastasa, y no se tiñe con las técnicas para lípidos o sustancias mucoides.

La microscopía electrónica representa una gran ayuda, si bien no es fundamental, ya que nos muestra los bacilos responsables tanto intracelular como extracelularmente, mostrando una talla uniforme y cubiertos por una membrana trilaminar excepcional en bacterias gram positivas y que algunos estudios han descrito como correspondiente al huésped.^{7,8}

En el diagnóstico diferencial histológico deberíamos considerar únicamente la infección por *Mycobacterium avium* intracelular (MAI) por lo tanto ante la presencia de macrófagos en la lámina propia es necesario realizar la técnica de Ziehl-Neelsen que es positiva para el MAI y negativa en la EW, como ha sucedido en nuestro caso. La infección masiva por MAI

se ha denominado (Enfermedad Pseudo-Whipple), pero los macrófagos tienen un aspecto totalmente diferente, presentando un citoplasma más denso eosinófilo y no tan vacuolado. Por otra parte el grado de afectación es mucho más parcheado.⁶

Como tratamiento de primera línea siempre se ha usado la tetraciclina, pero la frecuencia de recurrencia es elevada (promedio 28 %). Por lo que el tratamiento debe hacerse con antibióticos que pasen la barrera hematoencefálica, como sulfametoxazol-trimetropin o ceftriaxona, para evitar las recaídas neurológicas. En la actualidad, se aconseja ceftriaxona (2 g/día) o meropenem (3 g/día) por vía parenteral, seguido de sulfametoxazol-trimetropin (800-160 mg/2 veces día) por vía oral, al menos de 1 a 2 años. En las formas neurológicas aisladas se usa ceftriaxona (2-4 g/día) por vía intravenosa durante 15-30 días, seguido de sulfametoxazol-trimetropin (1600-320 mg/día) o doxiciclina (200 mg/día) o cefixima (400 mg/día) hasta que el PCR en líquido cefalorraquídeo sea negativo.^{6,8}

En el caso de nuestra paciente se mantuvo con tratamiento oral con sulfametoxazol-trimetropin 960 mg dos veces/día por 1 año y 6 meses con lo cual se obtuvo mejoría clínica. Estos pacientes precisan revisiones clínicas de por vida para controlar las recidivas de la enfermedad, parece razonable hacer biopsias del intestino (histología más PCR) durante los 5 años siguientes al diagnóstico, si existe afectación intestinal.^{1,8}

En caso de recaída se recomienda penicilina (1,2 x 10⁶ unidades/día) más estreptomycin (1 g/día) intravenosas durante 2 semanas, seguida de doxiciclina (200 mg/día) junto a hidroxiclороquina (200 mg/3 veces al día) o cefalosporinas durante 12 meses.⁸

CONCLUSIÓN

La Enfermedad de Whipple es una infección crónica multisistémica con predilección por el tracto digestivo, provocada por una bacteria del género *Actinomyces*, la *Tropheryma whipplei*, cuyo diagnóstico de

certeza actualmente se alcanza por medio del estudio histopatológico de biopsias seriadas del tubo digestivo. La microscopía óptica es suficiente para el diagnóstico, pero técnicas como la detección de ADN bacteriano por PCR puede ser de utilidad y el tratamiento debe hacerse con antibióticos que pasen la barrera hematoencefálica.

AGRADECIMIENTOS

A la estudiante de primer año de Medicina Angélica M. Crespo Vigoa, por su motivación y participación en esta publicación, como parte de su formación de pregrado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hano García OM. Enfermedad de Whipple. En: Paniagua Esteves ME, Piñol Jiménez FN. Enfermedad de Whipple. Gastroenterología y hepatología clínica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2015. p. 1054-60.
2. Fenollar F, Lagier JC, Raoult D. Tropheryma whipplei and Whipple's disease. Journal of Infection [Internet]. 2014 [citado 2014 may 28]; 69(2):[Aprox.9p]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24877762>
3. Maiwald M, Von Herbay A, Relman DA. Whipple disease. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver diseases, Small and large intestine. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 1886-95.

4. Marth T, Schneider T. Enfermedad de Whipple. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica [Internet]. 2016 Jan [citado 24 Feb 2017]; 1:[Aprox 6p]. Disponible en : <http://www.studentconsult.es/bookportal/m-andell-douglas-bennett/bennett/obra/9788490229170/500/6749.html>.

5. West SG. Systemic diseases in which arthritis is a feature. In: Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 275

6. Thomas M, Moos V. Tropheryma whipplei infection and Whipple's disease. The Lancet Infectious Diseases [Internet]. 2016 March [citado 24 Feb 2017]; 16(3): [Aprox.9p]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

7. Torres Gutiérrez IP. Enfermedad de Whipple. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXI [Internet]. 2015 [citado 2017 feb 24]; 72(617):[Aprox.2p]. Disponible en: <https://www.new.medigraphic.com/cgibin/sumen.cgi?DIDARTICULO=67200>.

8. Casals Seoane F, Gisbert JP. Enfermedad de Whipple. Medicina Programa de Formación Médica Continuada [Internet]. 2016 March [citado 2017 feb 24]; 12(5):[Aprox.6p]. Disponible en : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541216000603>



Eduardo Crespo Ramírez: Médico. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Gastroenterología. Máster en Longevidad Satisfactoria. Profesor Auxiliar. Hospital General Docente Abel Santamaría Cuadrado. Pinar del Río. Cuba. ***Si usted desea contactar con el autor principal de la investigación hágalo [aquí](#)***