

Enfermedad de Whipple en paciente con fiebre de origen desconocido

Whipple's disease in a patient with fever of unknown origin

Karen Valdés Álvarez,^I Marianne Nieves Sánchez^{II}

^I Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{II} Hospital Clínico Quirúrgico "Miguel Enríquez". La Habana, Cuba.

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*. Constituye una causa infecciosa infrecuente de fiebre de origen desconocido. Se presenta el caso de un paciente masculino de 65 años con cuadro febril de 3 años de evolución, poliartralgias, edema en miembros inferiores, adenopatías periféricas y diarreas ocasionales. Se describen la evolución clínica, los estudios de laboratorio, imagenológicos e histológicos que permitieron hacer el diagnóstico de enfermedad de Whipple. Se considera que la publicación de este caso es importante pues contribuye a mantener presente esta enfermedad entre las posibilidades diagnósticas de los pacientes con fiebre de origen desconocido, aún por lo atípico de esta forma de presentación.

Palabras clave: enfermedad de Whipple; *Tropheryma whipplei*; fiebre de origen desconocido.

ABSTRACT

Whipple's disease is a multisystem entity of infectious origin caused by a Gram-positive bacterium called *Tropheryma whipplei* of the actinomycetes family. This is an infrequent infectious disease causing fever of unknown origin. We present the case of a 65-year-old male patient with a 3-year history of fever, polyarthralgia, lower limb edema, peripheral lymphadenopathy, and occasional

diarrhea. The clinical evolution, the laboratory results, imaging and histological studies that allowed the diagnosis of Whipple's disease are described. The publication of this case is considered important because it contributes to keep this disease into account among the diagnostic possibilities of patients with fever of unknown origin, since the atypical nature of this form of presentation.

Keywords: Whipple's disease; *Tropheryma whipplei*; fever of unknown origin.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Whipple 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,¹ quien la denominó "lipodistrofia intestinal". Desde entonces se han descrito menos de 10 casos al año en la bibliografía mundial.² Su origen está en la infección por una bacteria Gram positiva recientemente descubierta, la *Tropheryma whipplei*.³ Afecta con mayor frecuencia a los hombres, la edad más frecuente de presentación es entre los 30 a 40 años de edad.^{4,5} Cursa con episodios de diarrea, adenopatías periféricas, pérdida de peso e hiperpigmentación cutánea.^{1,6,7} La fiebre puede aparecer hasta en un 15 % de los pacientes, pero la fiebre prolongada o el síndrome febril de origen desconocido es una manifestación atípica de esta enfermedad.⁸

En lo que se refiere al diagnóstico, la endoscopia oral con biopsia duodenal quizás sea la exploración más útil y rentable pues permite tomar muestra de biopsia para estudio anatomopatológico, donde lo más llamativo es una infiltración extensa de la lámina propia del intestino delgado por macrófagos grandes, cuyo citoplasma está lleno de gránulos glucoproteicos que captan la tinción del PAS (Ácido Periódico de Schiff).⁹ El tratamiento recomendado actualmente consiste en la administración de trimetropim-sulfametoxazol por vía oral durante al menos un año.¹⁰

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 65 años con antecedentes de salud, trabajador agrícola. Hace tres años inicia con cuadro febril, vespertino, un pico al día de 38 °C, sin escalofríos o sudoraciones. Se sumó la presencia de poliartralgias, diarreas semipastosas ocasionales, astenia marcada, anorexia, pérdida de peso y edema de ambos miembros inferiores. Al examen físico se detectó la presencia de palidez cutaneomucosa generalizada, adenopatías pequeñas (\pm 0,5 cm), móviles, fibroelásticas, no dolorosas, localizadas en región cervical lateral, región axilar derecha y ambas regiones inguinales. Se detectó también la presencia de edema blando, de fácil godet, en el dorso de ambos pies y ambas regiones maleolares.

En la analítica destacaba: hemoglobina 7,7 g/dL, volumen corpuscular medio 79 fL, plaquetas $410 \times 10^9/L$, VSG 30 mm/h, proteínas totales 46,9 g/L, albúmina 27 g/L, colesterol 3,1 mmol/L, hierro sérico 2,82 $\mu\text{mol/L}$, ferritina 441 ng/mL, sangre oculta en heces negativo. Un *survey* articular sin alteraciones.

El ultrasonido abdominal no mostró alteraciones significativas en los órganos del hemiabdomen superior. En el rastreo ganglionar se corroboró la presencia de adenopatías de aspecto inflamatorio en ambas regiones inguinales, axilares y cervicales. En el estudio del tránsito intestinal se observó un marcado trastorno motor, con presencia de ondas terciarias y enlentecimiento del vaciamiento esofágico. No se detectaron alteraciones en estómago y duodeno.

Una colonoscopia realizada mostró orificios diverticulares de pequeño y mediano tamaño, aislados en todo el colon, sin signos de diverticulitis. En la endoscopia con yeyunoscopía se observó la mucosa de antro y cuerpo gástrico con áreas pálidas que alternaban con parches de eritema moderado. A nivel del yeyuno se observó la mucosa pálida con aspecto nodular fino, afelpado, con punteado blanquecino difuso. Similares alteraciones fueron observadas en el duodeno. Se tomaron muestras para biopsia y el estudio histopatológico de duodeno y yeyuno mostró atrofia de vellosidades con presencia de histiocitos en la lámina propia con tinción de PAS positiva y tinción de Ziehl-Nielsen negativa. Tras conocer este resultado se inició tratamiento con sulfaprim oral, la fiebre desapareció en el primer mes del tratamiento.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Whipple es un proceso infeccioso causado por la bacteria *Tropheryma whipplei*. La primera evidencia de que la enfermedad tenía un origen infeccioso se obtuvo en 1952, cuando *Paulley*¹¹ publica los primeros resultados de éxito terapéutico tras el tratamiento de la enfermedad con cloranfenicol. En 1961 se demostró que la bacteria implicada en la enfermedad de Whipple era un bacilo con forma de hoz que se tiñe con las tinciones de PAS, Gram, y Giemsa. El microorganismo causal se caracterizó molecularmente en 1991 mediante la reacción en cadena de la polimerasa y en el año 2000 se ha logrado cultivar en células HLE (línea celular de fibroblastos humanos).³ Dicha enfermedad predomina en varones de raza blanca entre los 40-50 años. No se han descrito factores de riesgo ocupacionales.¹²

Su diagnóstico se basa en la sospecha de la enfermedad ante la presencia de un síndrome de malabsorción, acompañado de manifestaciones extraintestinales 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.^{13,14}

Como se había mencionado con anterioridad, la endoscopia oral con biopsia duodenal probablemente sea la exploración más útil y rentable en lo que se refiere al diagnóstico, debido a que la afectación intestinal comienza en la primera porción duodenal, lugar de fácil acceso al endoscopio⁹ sin embargo; la endoscopia puede ser normal hasta en el 30 % de los casos.¹² Los principales hallazgos que se describen son unas imágenes muy características consistentes en un patrón miliar con un punteado blanquecino-amarillento, que puede confluir formando máculas blanquecinas en la mucosa duodenal, entre la cual se sitúan tractos rojizo-hemorrágicos, adoptando un aspecto en "alfombra de pelos".^{5,15} Los datos anatomopatológicos más llamativos son la infiltración extensa de la lámina propia del intestino delgado por macrófagos grandes, cuyo citoplasma está lleno de gránulos glucoproteicos que captan la tinción del PAS. Estos hallazgos son sugestivos de enfermedad de Whipple pero no patognomónicos.^{13,16}

El tratamiento recomendado consiste en la administración de trimetropim-sulfametoxazol por vía oral durante al menos un año. Los pacientes mejoran clínicamente a las 3 semanas de instaurarse el tratamiento antibiótico. Los macrófagos PAS + disminuyen lentamente y pueden observarse en la biopsia intestinal hasta un año después de haber instaurado un tratamiento antibiótico correcto. Por tanto, su presencia no deber usarse como indicador de la eficacia de este.^{2,15}

Esta enfermedad constituye una causa infecciosa infrecuente de fiebre de origen desconocido. Hasta el momento solamente se ha encontrado en la literatura el reporte de un caso donde se detectó como la causante de la fiebre;¹⁷ es por ello 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 de este conlleva un buen pronóstico en la mayoría de las veces.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Whipple GH. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*. 1907;18:382-91.
2. Pérez Gracia MT, Rodríguez Iglesias MA. Enfermedad de Whipple. *Med Clin (Barc)*. 1997;109:677-83.
3. Raoult D, Birg ML, La Scola B, Fournier PE, Enea M, Lepidi H, et al. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med*. 2000;342(9):620-5.
4. Chears WC, Ashworth CT. Electron microscopic study of the intestinal mucosa in Whipple's disease: demonstration of encapsulated bacilliform bodies in the lesion. *Gastroenterology*. 1961;41:129-38.
5. Encinas Sotillos A, Cano López JM, Cano Jiménez A, Muro González J. Whipple's disease. *Rev Esp Enferm Apar Dig*. 1988;73(5 Pt 1):521-6.
6. Wilson KH, Blitchington R, Frothingham R, Wilson JAP. Phylogeny of the Whipple's disease associated bacterium. *Lancet*. 1991;338:474-5.
7. Maiwald M, Relman D. Whipple's Disease and *Tropheryma whippelii*: Secrets Slowly Revealed. *Clin Infect Dis*. 2001;32(3):457-63.
8. Varvölgyi C, Bubán T, Szakáll S, Hargitai Z, Galuska L, Jeney C, et al. Fever of unknown origin with seronegative spondyloarthritis: an atypical manifestation of Whipple's disease. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(4):377-8.
9. Domínguez F, Saus C, Boixeda D. Enfermedad de Whipple: aspectos endoscópicos y utilidad de la biopsia endoscópica en el diagnóstico y seguimiento. *Gastroenterol Hepatol*. 1989;12:33-5.

10. Zúñiga A, Bernet L, Bustamante M, Cano R. Enfermedad de Whipple diagnosticada por técnica de reacción en cadena de la polimerasa. Med Clin (Barc). 2004;122:115-9.
11. Paulley JW. A case of Whipple's disease. Gastroenterology. 1952;22:128-33.
12. Reyes Martínez C, Cordero Fernández C, Torronteras Santiago R, Reina Campos FR, Márquez Galán JL, Sánchez Agüera M. Enfermedad de Whipple: presentación de los casos diagnosticados en nuestro hospital. Rev Esp Enferm Dig. 2003;95:143-8.
13. Otón-Nieto E, Cano-Ruíz A, Martín-Scapa MA. Controversias en el manejo clínico de la enfermedad de Whipple. An Med Interna (Madrid). 2004;21:488-90.
14. Schneider T, Moos V, Loddenkemper C. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. Lancet Infect Dis. 2008;8:179-90.
15. Gisbert JP, Martín Scapa MA, Álvarez Baleriola I, Moeira Vicente V, Hernández Ranz F. Enfermedad de Whipple: una entidad a tener en cuenta. Rev Clin Esp. 1995;195:627-32.
16. Oteo JA, Blanco JR. Enfermedad de Whipple. Enferm Infec Microbiol Clin. 2000;18:428-30.
17. García A, Battle C, Lozada E, Selva A. Enfermedad de Whipple y fiebre de origen desconocido. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Vall d'Hebron. Med Clin. 2005;125:635. DOI: 10.1157/13080831.

Recibido: 30 de mayo de 2017.

Aprobado: 7 de marzo de 2018.

Karen Valdés Álvarez. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

Correo electrónico: kva@infomed.sld.cu