

POINT OF VIEW

Whipple's disease in Spain: a clinical review of 91 patients diagnosed between 1947 and 2001

E. Ojeda¹, A. Cosme^{2*}, J. Lapaza¹, J. Torrado^{3†}, I. Arruabarrena¹ and L. Alzate²

¹Department of Internal Medicine. Donostia Hospital. San Sebastián, Guipúzcoa. Spain. Departments of ²Digestive Diseases and ³Pathological Anatomy. Donostia Hospital. *CIBEREHD. University of the Basque Country. San Sebastián, Guipúzcoa. Spain

ABSTRACT

Background: to determine the epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic characteristics of Whipple's disease in Spain.

Patients and method: cases of Whipple's disease reported in the Spanish literature between 1947 and 2001 which meet histological or PCR criteria are reviewed.

Results: 91 cases were included, 87.5% of which were male. The maximum incidence was between 40 and 60 years of age (68%). There was no family clustering or susceptibility by profession or surroundings. The most common symptoms and signs were: weight loss (80%), diarrhoea (63%), adenopathies (35%), skin problems (32%), abdominal pain (27%), fever (23%), joint problems (20%) and neurological problems (16%). Arthralgias, diarrhoea and fever were noted prior to diagnosis in 58, 18 and 13% of patients, respectively. Diagnosis was histological in all cases except two, which were diagnosed by PCR. Intestinal biopsy was positive in 94%. Adenopathic biopsies (mesenteric or peripheral) were suggestive in 13% of cases, and treatment was effective in 89%. There were nine relapses, four of which were neurological, although all occurred before the introduction of cotrimoxazole.

Conclusions: Whipple's disease is not uncommon, although it requires a high degree of suspicion to be diagnosed in the absence of digestive symptoms. The most common and most sensitive diagnostic method is duodenal biopsy. PCR is beginning to be introduced to confirm the diagnosis and as a therapeutic control. Initial antibiotic treatment with drugs that cross the blood-brain barrier, such as cotrimoxazole and ceftriaxone, is key to achieving a cure and avoiding relapses.

Key words: Whipple's disease. Clinical review. Spanish series (91 cases).

Ojeda E, Cosme A, Lapaza J, Torrado J, Arruabarrena I, Alzate L. Whipple's disease in Spain: a clinical review of 91 patients diagnosed between 1947 and 2001. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 108-123.

INTRODUCTION

Whipple's disease (WD) is a chronic infection whose causative agent, *Tropheryma whipplei*, was identified in 1992. This disease affects the digestive tract, joints, lymph nodes, skin, heart, lungs, nervous system, eyes, liver, kidneys, haematopoietic system and other organs. George Hoyt Whipple described the first case of this disease in a 36-year-old medical missionary recently returned from Turkey who was admitted to Johns Hopkins hospital in 1907 (1). The patient was suffering from arthritis, weight-loss, low-grade fever and diarrhoea. The autopsy showed important involvement of the intestine and mesenteric nodes. Whipple termed this disease "intestinal lipodystrophy" as he considered that it was likely to be the result of a lipid metabolic disorder in light of the numerous fat deposits found in the intestinal lamina propria and mesenteric adenopathies. The most relevant discoveries concerning this disease are listed chronologically in table I (2-9). Between 1908 and 1949, 15 patients with symptoms consistent with WD were collected. In 1986, Dobbins (10) compiled 617 cases from the medical literature and a further 79 cases by correspondence. Of a total of 696 patients, 246 were from the USA, 114 from Germany and 91 from France. The total number of cases published in the last 100 years does not reach 2000.

In 1947, Oliver Pascual reported the first case of WD in Spain in the May-June issue of the *Spanish Journal of Diseases of the Digestive Apparatus and Nutrition* (11). This case involved a 34-year-old woman who had been suffering from weight loss, intermittent diarrhoea and ab-

Received: 06-05-09.

Accepted: 14-05-09.

Correspondence: Ángel Cosme Jiménez. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Donostia. Paseo Doctor Beguiristain, s/n. 20014 San Sebastián, Guipúzcoa. Spain. e-mail: acosme@chdo.osakidetza.net

Table I. Historical timeline

Whipple GH, 1907 (1)	Intestinal lipodystrophy
Black-Schaffer B, 1949 (2)	Macrophages stained with PAS
Hendrix JP, 1950 (3)	First report of endocardial involvement
Paulley JW, 1952 (4)	Antibiotic treatment shown to be effective
Bolt RJ, 1958 (5)	First diagnosis by peroral intestinal biopsy
Cohen AS, 1960 (6)	Bacillary structures observed in the intestinal biopsy (by EM)
Asseburg V, 1973 (7)	First endoscopic description
Finelli PF, 1977 (8)	CNS involvement with no digestive symptoms or intestinal involvement
Relman DA, 1992 (9)	Identification of <i>Tropheryma whipplei</i> (by PCR)

dominal pain for over 20 years. An anatomopathological study of the abdominal nodes through laparotomy confirmed the diagnosis, with mesenteric node lesions resulting from lipophagic granulomatosis. More than 100 cases have been reported in Spain to date.

PATIENTS AND METHOD

A search for WD in the Spanish medical literature was performed for the period 1947 to December 2001 (11-84) using the MEDLINE database (*Whipple's disease*), conference and meeting proceedings and the Doyma database. Those patients who met histological or PCR criteria were included. Histology-positive was defined as: a greater or lesser degree of villous atrophy, infiltration of the lamina propria by mononuclear cells, and the presence of macrophages with vacuoles filled with fat and PAS-positive diastase-resistant granules. Rod-shaped bacillary intracellular structures observed by EM. Compatible histology: non-caseating granulomas, other pathologies ruled out, and response to antibiotics. These patients' clinical and epidemiological characteristics were analysed and four of our own patients who attended in the period 1994-2000 but whose cases were reported subsequently were included (12).

RESULTS

The case material between the 1940s and 1970s is very limited (15 patients in 30 years), whereas since then, and up to the end of 2001, 72 cases (83% of the total) were published at an average of two or three a year (Fig. 1). Clinical data were obtained for 89 patients. Two of these were taken from specialised journals which only reported biopsy and endoscopic data. The treatment was clearly specified in 75 cases, five were not treated, as they had died, and no treatment was specified in a further 11 cases. The distribution by Autonomous Community is shown in figure 2. Seventy seven of patients were male (87.5%) and 11 female (12.5%); no sex was specified for three cases. The age extremes were 23 and 79 years, with a

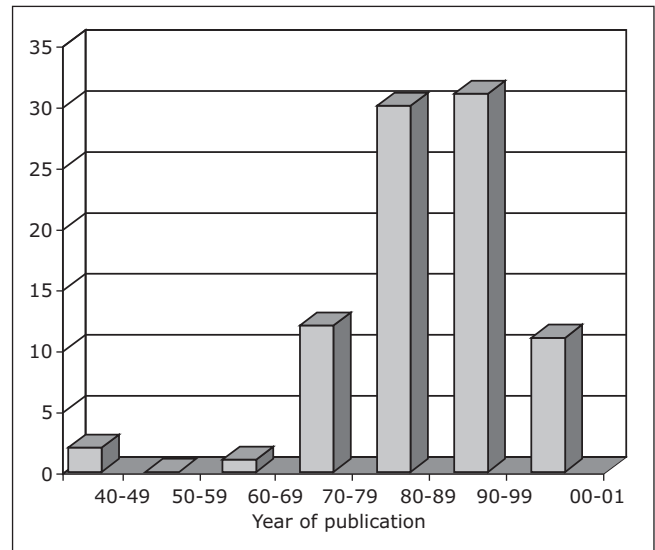


Fig. 1. Whipple's disease (1947-2001).
Enfermedad de Whipple (1947-2001).



Fig. 2. Whipple's disease in Spain. Geographical distribution of the 91 cases.
Enfermedad de Whipple en España. Distribución geográfica de los 91 casos incluidos en el estudio.

maximum incidence between the ages of 40 and 69 years (68% of the total). No age was reported in five cases, and there were no family cases.

The most frequent pre-diagnostic symptoms, defined as those present for more than three months before visiting the doctor, are listed in table II. Joint problems are the most common (52 cases), with 27 (56%) of these cases involving oligoarticular arthralgies, followed by mono- or oligoarticular arthralgies/arthritis (15 cases, 30%), polyarthritis (7 cases, 14%) and polyarthralgies (3 cases, 6%), one of which was migratory. The longest time interval between appearance of the symptoms and diagnosis was 20 years in one case of polyarthralgy, followed by six years in one case of polyarthritis. A majority were intervals of three to four years for monoarticular arthral-

Table II. Symptoms prior to diagnosis

Symptoms	No. cases	(%)
Joint symptoms	52	58
Diarrhoea	16	18
Abdominal pain	10	11
Fever	12	13

For 89 patients.

gies/arthritis. Initial diagnoses were: palindromic rheumatism, gout, psoriatic arthritis, seronegative polyarthritis, and, in one case, HLA-B27-positive arthritis.

Chronic diarrhoea syndrome was present in 16 cases, although the time to progression was not specified. Abdominal pain was mentioned in 10 cases, with six of these involving diffuse pain, one localised epigastric pain and three recurring dyspeptic pain. Fever occurred prior to admission in 12 cases, with four of these cases being relapsing. The longest time interval from relapsing fever to diagnosis was 10 years, followed by a further three cases of seven, six and one year, respectively. One case was diagnosed several years previously as granulomatous dermatitis consistent with sarcoidosis, and another as leukocytosis with persistent anaemia. Three cases mentioned previous cardiac arrhythmia but in only one of these cases was first-degree AV block with bradycardia, presenting as syncope, specified.

The *symptoms at diagnosis* are listed in table III. The most common are weight loss (80%) and diarrhoea (63%), which reached the stage of cachexia in six cases. The diarrhoea was accompanied by blood, either in the form of melena or haematochezia, in six cases. Cutaneous symptoms are next 29 cases, 32%, particularly hyperpigmentation (22 cases), on occasion together with scleroatrophic skin, which in a majority of cases is associated with severe malabsorption. There were five cases of purpura, one subcutaneous nodule and one macular rash. Three of the purpura cases appeared to be related to vitamin K-dependent factor deficiency, whereas the other two had vasculitis, which was leukocytoclastic in one case and allergic in the other. The histology of the case with the subcutaneous nodule in the forearm showed this nodule to be "rheumatoid".

Table III. Symptoms at diagnosis

Symptoms	No. cases	(%)
Weight loss	71	80
Diarrhoea	56	63
Skin symptoms	29	32
Abdominal pain	24	27
Joint symptoms	16	20
Neurological symptoms	14	16
Constipation	6	7
Psychiatric symptoms	5	6
Respiratory symptoms	5	6
Cardiac symptoms	3	3
Eye symptoms	3	3

For 89 patients.

Abdominal pain was mentioned upon admission by 24 patients (27%), a majority as abdominal distension. This was associated with diarrhoea in 17 cases (18%). When this pain was localised, in seven cases it was described as epigastric, in one as digestive fullness, in one in the left hypochondrium, another on the left flank, and two in the mesogastrium. Other digestive symptoms included constipation in six cases and vomiting in three. Digestive symptoms were absent in 15 patients (17%). The joint symptoms present at diagnosis included peripheral asymmetric polyarthralgia (7 cases), with one case of arthromyalgia. A further six patients had monoarticular arthritis, usually in the knees and ankles and occasionally in the hands. Two cases had acropachy and one was diagnosed of synovitis.

The most frequent neurological symptom was a greater or lesser degree of consciousness disorder, most often loss of space-time awareness and the ability to concentrate (8 cases). Memory loss was reported in three cases, with dementia in one and ataxia in four more. A restricted ability of vertical gaze compatible with supranuclear ophthalmoplegia was present in three cases, with loss of strength and lower limb pain in four cases and dysarthria in a further two. Hemiparesia was present in one case, lymphocytic meningitis in another, cephalgia in one other and facial myoclonus with tonic mandibular contractions in yet another. Two patients presented nystagmus. Neurological symptoms were the reason for admission in four cases, in two these were non-exclusive protagonists, and in a further two WD was limited to the nervous system. Other symptoms were the reason for admission in 10 cases and relapse modality in four. Psychiatric alterations consisted of apathy alternating with irritability in two cases and depressive syndrome in a further two. Insomnia was mentioned as clinically relevant in one case. Three patients had dyspnea due to heart failure, and two due to pleuropulmonary involvement. Dry cough was present as a key and persistent clinical symptom in three cases. Ocular symptoms such as blurred vision and eye pain were present in three cases.

The *signs visible at diagnosis* and the complementary pathological examinations are listed in table IV. A large number of patients (31) had adenopathies, which were peripheral, palpable, cervical and/or axillary in 16 cases, non-palpable in 15 cases, abdominal (mesenteric, paraaortic or mesenteric-caval) in 14 cases, hilar in one case, and mediastinal/abdominal in another case. Fever was persistent, equal to or higher than 38 °C, relapsing in four cases and low-grade in five. Two of the five patients with splenomegaly also had hepatomegaly. Pleural effusion was bilateral in six cases, unilateral in two, and massive in one. Pericardial effusion was small in three cases and huge in another. A further case was found during autopsy. Six patients presented with ascites. *E. coli* was isolated from the ascitic fluid of one of these patients. Ocular signs were one case of papilledema (patient with no neurological symptoms), one with anterior uveitis, and one

Table IV. Clinical signs and complementary examinations undertaken at diagnosis

Signs/Examinations	No. cases	(%)
Adenopathies	31	35
Fever	19	23
Hepatomegaly	13	15
Pleural effusion	8	9
Splenomegaly	5	6
Ascites	6	7
Abdominal pseudotumor	4	4
Pathological EMG	4	4
Pathological cerebral MR	3	3
Pathological echocardiogram	3	3
Eye signs	3	3
Pathological cerebral CT scan	2	2
Pathological lung symptoms	2	2

For 89 patients. EMG: electromyogram, MR: magnetic resonance.

with recurring conjunctivitis. Chest X-rays showed a bilateral interstitial pulmonary pattern in one case, and dense patchy regions in the right lung in another. EMG showed peripheral sensory-motor polyneuropathy in two cases, and myopathy in two more patients. Two echocardiograms showed slight pericardial involvement and one was compatible with cardiomyopathy. Brain CT scans were interpreted as showing multistroke encephalopathy in one case and cortical-subcortical atrophy with marked hydrocephaly in another. Three brain MRI scans were performed, one of which showed cortical-subcortical atrophy, another predominantly subcortical cerebral atrophy with lacunae indicative of an old sub-occlusive pathology in the subcortical white matter, and the other hyperdense regions in T2 in both temporal lobes.

Laboratory data reported at diagnosis are limited and of little use. The most common are those related to malabsorption (hypoproteinaemia and anaemia, usually with sideropenia). Increased sedimentation rate was noted in only four cases, hypergammaglobulinaemia in two (polyclonal in one), and an increase in IgA and IgM in another. Hypogammaglobulinaemia was only noted in one case. One patient presented alpha-1 antitrypsin deficiency, another was HLAB27-positive and another hepatitis B antigen-positive.

The *diagnostic methods used* are listed in table V. Diagnosis was histological in 89 cases and PCR-based in two. The most common diagnostic technique used was intestinal biopsy, particularly jejunal until 1980, with a peroral capsule. After 1990, biopsies were mainly taken from the second portion of the duodenum by gastroscopy due to its ease of use and greater efficacy. Biopsies were taken from both sites in four cases. Of all 86 intestinal biopsies, the sample was normal in the presence of disease in five cases, two were diagnosed by PCR, one during autopsy with disease limited to the brain, one with CNS WD diagnosed by brain biopsy and another upon study of the spleen after splenectomy; all were confirmed by EM. Intestinal biopsy was also performed to confirm biopsy findings from other sites (three retroperitoneal or

Table V. Diagnostic methods

Method	No. cases	(%)
Duodenal biopsy	51	56
Jejunal biopsy	32	35
Mesenteric adenopathic biopsy	8	9
Peripheral adenopathic biopsy	4	4
PCR	2	2
Splenectomy	1	1
Colon biopsy	1	1
Brain biopsy	1	1
Autopsy	2	2

For 91 patients.

mesenteric adenopathy biopsies and four peripheral adenopathy biopsies, indicative of post-lymphographic WD compatible with sarcoidosis and chronic non-specific inflammation, respectively). A liver biopsy was performed along with an intestinal biopsy during laparotomy in three cases. One of these showed histiocytic granulomas, another indicated "granulomatous hepatitis", and the other active chronic hepatitis with hepatitis B surface antigen. The gastric biopsy performed along with duodenal biopsy in four cases was suggestive of WD in two of them, with one of the others indicating chronic atrophic gastritis and the other being normal. A subsequent colon biopsy has also been used to confirm the diagnosis from duodenal biopsy. Sarcoidal granulomas were found in five cases, one in the oesophagus, another in a supraclavicular adenopathy, another one in the skin several years before and two in liver biopsies. Only one of these had been diagnosed previously as sarcoidosis.

Electron microscopy was performed in 26 cases. Brain biopsy was performed using the stereotactic technique. Laparotomy was used to obtain biopsy samples in four

Table VI. Antibiotic treatment and its duration

Antibiotic	No. cases	Duration (months)
Tetracycline	20	3-18
Tetracycline every other day + prednisone + chloramphenicol	1	10
Tetracycline + levamisole	1	6
Tetracycline + co-trimoxazole	1	12
Penicillin/streptomycin + tetracycline	10	24
Penicillin/streptomycin + co-trimoxazole	12	12
Penicillin/streptomycin + tetracycline + co-trimoxazole	1	12
Parenteral penicillin	1	-
Parenteral + oral penicillin	3	12
Oral penicillin	2	12
Co-trimoxazole	20	12
Ceftriaxone	1	-
Ceftriaxone + streptomycin + co-trimoxazole	1	12
Ampicillin + chloramphenicol + co-trimoxazole	1	96

For 75 patients.

cases, and autopsy permitted a diagnosis in two. In one of these WD was limited to the brain, whereas in the other the oesophagus, intestine, lungs, liver, spleen, bone marrow and heart were also affected.

The *treatment* is listed in table VI. This initially involved tetracyclines at a dose of 1 g/day, except for two patients who received 2 g/day and one who received an alternate regimen for a period of between three months (followed by oral cotrimoxazole) and one year. Penicillin at a dose of 1,200,000 U/day and streptomycin at 1 g/day for two weeks, followed by tetracyclines for a period of between six months and one year, was started in 1978. Co-trimoxazole treatment (800/160 every 12 hours) was introduced in 1987. In the majority of cases this was given after the initial penicillin/streptomycin treatment, although more recently it is given as a monotherapy from the outset. The initial improvement is similar with any of the above regimens and can first be seen after the first six or seven days up to around two to three weeks, with clinical cure being achieved in two to three months. Length of treatment was reported in 64 cases, lasting for a year or more in 49 of them. The longest treatments were eight, six and three years, the former two due to neurological problems and the third due to persistent abdominal pain. Control biopsies were performed in 35 cases (11 jejunal and 24 duodenal). A jejunal biopsy was performed up to 1980 at between one and six months after treatment onset in the event of persistent, although less intense, histological image and clinical improvement. Duodenal biopsy was still pathological when performed within the first six months in 10 cases (41%) and between six months and one year in six (25%). Histiocytic isolates persisted at four years in one case. An EM study was performed in six cases and PCR controls in two.

Long-term follow-up is only mentioned in 38 cases: in one up to 9.5 years, in three up to eight, one up to seven and 33 up to a year and a half. *Nine relapses* have been reported, four involving the CNS (one at three months, one at 10 months, one after one year and another after

two), and three involving recurring intestinal symptoms: one of these suffered three relapses at 14, 28 and 40 months, and another two relapses at 24 and 36 months, all of which were digestive. The other relapse had the appearance of multiple subcutaneous nodules at three months. The treatment regimen followed by most relapses was tetracycline as single antibiotic (five of the nine), which was fatal). Co-trimoxazole was related to two relapses, one digestive and one cutaneous (Table VII). The other relapse occurred due to therapy discontinuation.

DISCUSSION

The analysis of incidence by Autonomous Community shows the highest incidence in Andalusia, followed by Madrid, Catalonia and the Basque Country. However, as similar trends are not found in neighbouring communities, this is more likely to reflect the interest by certain hospitals in pursuing this diagnosis rather than a geographic susceptibility to the disease.

The most characteristic symptoms of WD in this series are: weight loss, diarrhoea, hyperpigmentation, abdominal pain and fever, in that order (85,86). Onset with diarrhoea is not, however, as common in the Spanish series as in another two series in the literature (Table VIII). The series described by Durand et al. (86) and that described herein are similar in terms of abdominal pain, hyperpigmentation and fever. The "driest" cases, in other words those with no digestive symptoms or even constipation, are also found in this series, which means they require a higher degree of suspicion of this disease. Diffuse abdominal pain appears to be related to distension and inflammation of the jejunal loops, except for patients with ascites. Pain in the left hypochondrium was mentioned by a patient with hepatosplenomegaly, possibly due to distension of the spleen's capsule. The two cases involving the mesogastrium were probably due to distension of the intestinal loops as the mesenteric adenopathies were very

Table VII. Treatment and relapses Interval and evolution

<i>Antibiotic</i>	<i>Relapse (type)</i>	<i>Patients</i>	<i>Interval (months)</i>	<i>Evolution</i>
Tetracycline	Neurological	1	12	Died
Tetracycline	Neurological	1	10	Improved
Tetracycline	Neurological	1	3	Improved
Penicillin	Neurological	1	24	Died
Penicillin/streptomycin + tetracycline	Digestive	1	3	Improved
Tetracycline	Digestive	1	14, 28 and 40	Improved
Penicillin/streptomycin + co-trimoxazole	Digestive	1	24 and 36	Improved
Co-trimoxazole	Cutaneous	1	3	Improved
NS	NS	1	NS	NS

For 9 patients; NS: not specified.

Table VIII. Frequency of clinical manifestations in four series of patients with Whipple's disease

Author	Maizel et al. (85)	Fleming et al. (91)	Durand et al. (86)	Ojeda et al. (102)
Publication year	1970	1988	1997	2003
Study period	English publications 1954-1984 from 1950			
Country	USA	USA	France	Spain
Number of patients	114	29	52	91
Mean age at diagnosis, years (range)	50 (1-83)	54 (34-70)	55 (20-82)	56 (23-79)
Weight loss (%)	95	89	85	80
Diarrhoea (%)	78	75	85	63
Abdominal pain (%)	60	NS	23	27
Hyperpigmentation (%)	47	54	15	25
Fever (%)	38	54	19	23
Joint symptoms (%)	65	82	83	20
Neurological symptoms (%)	NS	43	21	16
Adenopathies (%)	52	54	66	35
Pleural effusion (%)	NS	7	10	9
Prior joint symptoms (%)	NS	NS	67	58
Prior digestive symptoms (%)	NS	NS	15	27
Chronic cough (%)	NS	NS	2	3
Relapses (%)	NS	NS	13	12

NS: not specified.

small. As the adenopathies were smaller than one centimetre, they were also unlikely to be responsible for the other case of abdominal pain, which showed radiological signs of intestinal subocclusion. The abdominal pseudotumor appears to be related to an increase in mesenteric adenopathies.

Adenopathies were found in over one third of patients and were also very common (52%) in the series by Maizel et al. (85) Peripheral adenopathies facilitate histological studies which, although only a guide, can rule out other processes and allow a differential diagnosis to be established. This, however, does not remove the need for a duodenal biopsy and/or PCR study of the sample to confirm WD. If nodal symptoms are abdominal, the patients in this and the other series were biopsied by laparotomy for suspected lymphoma. However, in published WD cases with primary nodal involvement, the symptoms indicative of this disease described in the clinical history and preceding conditions should have suggested a duodenal biopsy, thus avoiding the need for laparotomy (87). Fever was not present as an isolated symptom in any case at diagnosis, although in some cases it was the only symptom for many years previously, with the longest period being 10 years, followed by others of seven, six and one year.

Regarding neurological symptoms, only one patient exhibited the classic triad of dementia, ophthalmoplegia and myoclonus. This patient also had a symptom considered to be pathognomonic, namely oculomasticatory myoclonia. Macrophage infiltrates in the CNS are usually located in the periependymal region and the subcortical white matter, with a good clinical-radiological correlation (88). Vascular involvement, with arteritis and thrombosis, is much less common. In contrast to the other two series (85,86), the number of patients in this series with joint symptoms at diagnosis was not high, although it was high as a preceding condition. All such cases were peripheral arthropathies; none were axial. The delay in diagnosis, upon taking into account these previous joint symptoms, was around four years.

The irritative cough presented by one of the cases, which persisted for two months, is not common, although Whipple described such a symptom in his first patient. This symptom has been reported to occur in up to 50% of a series of 15 patients (89), although larger studies make no mention of it. Thus, only one of the 52 patients in Durand et al.'s series (86) had chronic cough as a preceding condition. The possible causes of this symptom include pleural effusion (72% of patients with chronic cough were found to have pleural effusion at autopsy) or pulmonary infiltration –lung biopsy suggested the diagnosis, which was subsequently confirmed, in cases with severe chronic cough and absence of gastrointestinal symptoms (90).

There were several cases of dyspnea due to heart failure with cardiomyopathy, ischaemic cardiopathy or vascular involvement which may be secondary to WD in the Spanish study. There was no case of endocarditis. Initial heart failure is uncommon and could be due to the involvement of any of the heart's three layers or coronary arteries. Endocarditis is found in up to 30% of WD cases (91), a figure which rises to around 50% in *post-mortem* studies. The pericardium was found to be affected during autopsy, in the absence of symptoms, to an even greater extent than the pleura (up to 79%). This is due to adhesive constrictive pericarditis. Myocardial involvement is suspected on the basis of changes in the ECG and echocardiographic results compatible with cardiomyopathy (92), some of which can be reversed with antibiotic treatment. In these cases, a lack of digestive symptoms means that diagnosis is very difficult unless faced with a cardiac relapse in a patient already diagnosed with WD. The diagnosis is normally reached by studying a valve which has been replaced or, more rarely, by endomyocardial biopsy due to suspected myocarditis (93).

The diagnosis of this disease is still based on a histological study of the small intestine, particularly the duodenal mucosa. Digestive symptoms upon admission suggest a need for a jejunal or duodenal biopsy, which allows a correct diagnosis to be reached more rapidly. The differential diagnosis most often proposed when faced with a combination of digestive and constitutional symptoms

is either abdominal neoplasia or lymphoma, therefore a biopsy is performed relatively rapidly. Additional hyperpigmentation is also indicative of malabsorption and also suggests an initial intestinal study. When fever is present along with toxic or constitutional syndrome, it is not unusual to start the protocol for a fever of unknown origin once infection has been ruled out. Diagnosis can be made by only examining the histologic samples of digestive mucosa under an optical microscope without need for confirmation by identifying bacillary shapes under electron microscope or PCR –Dobbins (10)–. The sensitivity of this test when findings are those defined as characteristic, irrespective of whether the biopsy sample is jejunal or duodenal, is 94%. The sensitivity for a gastric biopsy is lower and that for a rectal or colonic biopsy much lower as a large number of normal people can present histiocytes in the lamina propria of the mucosa at these sites; it could even be due to a histiocytic colitis. Confirmation by electron microscopy with duodenal biopsy, or by PCR, is required in such cases. Specificity, which is high to start with, increases to 100% if electron microscopy or PCR results are positive.

The finding of appropriate histological characteristics in the jejunal or duodenal biopsy only leads to a differential diagnosis in this situation when “pseudo-Whipple” is suspected in HIV patients. This disease is caused by *Mycobacterium avium* and can easily be ruled out, particularly if the patient has a history of HIV exposure.

Histoplasmosis, malacoplakia and Waldenström’s macroglobulinaemia would be suggested by specific epidemiological, clinical, biochemical and immunological data. If the histological results from the biopsy of the small intestine show non-caseating or sarcoidal granulomas, a differential diagnosis should be performed with intestinal tuberculosis and sarcoidosis. In this case it should be found at other, more typical sites, and if this is not the case, the diagnosis should be checked periodically as sarcoidosis can be diagnosed several years before WD. The bacillus has been identified by PCR in the cerebrospinal fluid (94), synovial fluid and/or tissue (95), pleural fluid (96), vitreous humour (97), peripheral blood mononuclear cells (96), and in faeces (98). Its value is, however, only confirmatory or for control of the disease, not diagnostic.

Treatment should involve an antibiotic which passes easily across the blood-brain barrier, such as: intravenous ceftriaxone (2 g day) for 15 days, followed by oral sulfamethoxazole-trimethoprim (800/600) every 12 h, or oral cefixime (400 mg a day) up to one year (99), or sulfamethoxazole-trimethoprim (800/160), first parenterally for two weeks and then orally for up to at least a year. Other antibiotics such as rifampicin and chloramphenicol have proven useful in allergics, for example, to betalactams and sulfamides. Immunotherapy with gamma interferon has been used in cases refractory to antibiotic treatment (100,101).

Histological studies show no relation to clinical symptoms, and in many cases the lesions persist for more than a year, although bacillary formations are not observed by electron microscopy. An increase in CD58 levels could be useful for defining disease activity and length of treatment, although this is still just a hypothesis. PCR is a good control method, and an immunofluorescence-based antibody assay could be so in the future. However, the most reasonable approach thus far in the absence of a specific biochemical marker for activity is to maintain treatment while histological findings persist. An endoscopic duodenal biopsy should therefore be taken annually for the first five years after diagnosis, along with PCR if possible. If there is no intestinal involvement, the test which led to the diagnosis should be repeated, together with an electron microscopic or PCR study. Treatment should never last less than one year, and should be at least two years in cases with neurological or cardiac involvement. Follow-up should last for at least 10 years.

Relapses should be treated in the same way as the initial disease. Outcomes were good in the current series except for one patient who died from neurological relapse. Relapse frequency was 12% (102), similar to that reported by Durand et al. (86) (13%) and much lower than that reported in the English literature (35%) (103), probably due to the fact that the latter data were obtained when cotrimoxazole was not used as widely as it is now.

REFERENCES

- Whipple GH. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1907; 18: 382-91.
- Black-Schaffer B. Tinctorial demonstration of glycoprotein in Whipple’s disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 72: 225-7.
- Hendrix JP, Black-Schaffer B, Withers RW, Handler P. Whipple’s intestinal lipodystrophy: report of 4 cases. *Arch Inter Med* 1950; 85: 91-131.
- Paulley JW. A case of Whipple’s disease (intestinal lipodystrophy). *Gastroenterology* 1952; 22: 128-33.
- Bolt RJ, Pollard HM, Standaert L. Transoral-bowel biopsy as an aid in the diagnosis of malabsorption states. *N Engl J Med* 1958; 259: 32-4.
- Cohen AS, Schimmel EM, Holt PR, Isselbacher KJ. Ultrastructural abnormalities in Whipple’s disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960; 105: 411-4.
- Asseburg V, Kienecker B, Manitz G. Melaena bei M. Whipple. *Z Gastroenterologie* 1973; 11: 547-9.
- Finelli PF, McEntee WJ, Lessel S, Morgan TF, Copetto J. Whipple’s disease with predominantly neurophthalmic manifestations. *Ann Neurol* 1977; 1: 247-52.
- Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple’s disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 293-301.
- Dobbins WO III. Whipple’s disease. Springfield (IL): Charles C Thomas; 1987.
- Oliver Pascual E, Galan J, Oliver Pascual A, Castillo E. Un caso de lipodistrofia intestinal con lesiones ganglionares mesentéricas de granulomatosis lipofágica (enfermedad de Whipple). *Rev Esp Ap Dig y Nutr* 1947; 6: 213-26.
- Ojeda E, Cosme A, Lapaza J, Torrado J, Arruabarrena I, Alzate L. Manifestaciones infrecuentes de la enfermedad de Whipple. Estudio de cuatro casos. *Gac Med Bilbao* 2005; 102: 75-9.

13. Bergareche J. Enfermedad de Whipple. *Rev Esp Ap Dig y Nutr* 1947; 6: 234-40.
14. Jiménez Díaz C, G Mógica H, Valle A, Oliva H, Navarro Y. Estudio clínico, histológico y ultramicroscópico de un caso de enfermedad de Whipple antes y después del tratamiento con aureomicina. *Rev Clin Esp* 1964; 92: 229-42.
15. García-Conde Gómez F, Llombart Bosch A, García-Conde Bru FJ, Aparisi Quesada L, Peydro Olaya A, Palao Esteve SJ. Enfermedad de Whipple: clínica, morfología y ultraestructura de un caso. *Rev Esp Enf Ap Dig* 1970; 30: 373-404.
16. Oliva Adámiz H, González Campos C, Navarro Berástegui V, González Moga H. Enfermedad de Whipple: hallazgos microscópicos, ópticos y electrónicos en dos enfermos controlados durante uno y ocho años. *Bol Fund Jiménez Díaz* 1971; 3: 373-86.
17. Vázquez Rodríguez JJ, Segura A, Silva Pozo J, López Serrano C, Villamor J. Enfermedad de Whipple y papiledema. *Rev Clin Esp* 1971; 123: 381-8.
18. Pérez Carnero A, Miño Fugarolas G, Gutiérrez Molina M, Muro J. Enfermedad de Whipple. Un nuevo caso. *Rev Esp Enf Ap Dig* 1972; 37: 777-90.
19. Rodrigo Sáez L, Alonso González JL, Riesgo Miranda MA, Arribas Vizán A, Herrero Zapatero A, Arribas Castrillo JM. *Rev Esp Enf Ap Dig* 1976; 47: 359-72.
20. Domínguez Macías A, Fernández Pascual J, Pérez Gómez B, González del Castillo J, Cabello Otero A. Nuevos aspectos clínico-morfológicos de la enfermedad de Whipple. *Rev Clin Esp* 1976; 143: 253-64.
21. Gil Lita R, Almenar Royo V, Brotons Brotons B, Reinoso JG, Grimactav JL. Contribución endoscópica al diagnóstico de la enfermedad de Whipple. *Rev Esp Enf Ap Dig* 1978; 54: 607-18.
22. López Lagunas I, Escribano Sevillano D, Rodrigo Sáez L, García J, Arroyo de la Fuente F, Mosquera JA. Presentaciones atípicas de la enfermedad de Whipple. *Med Clin (Barc)* 1978; 70: 379-83.
23. Pajares JM, Zaforas M, García Grávalos R, Gómez C, Torralba J. Lipodistrofia intestinal (enfermedad de Whipple). Aspectos evolutivos y terapéuticos en un caso seguido durante siete años. *Gastroenterol Hepatol* 1979; 2: 86-91.
24. Sánchez Alcalá B, Marfil Lizana JM, Montero García M, Bermúdez García JM, Peña Angulo JF, Linares Solano J. Enfermedad de Whipple. Estudio clínico, inmunológico, histológico y ultraestructural de un nuevo caso. *Gastroenterol Hepatol* 1979; 2: 82-5.
25. Muñoz M, Rodríguez JL, Varela JI, Franquet T, Conchillo F. Métodos endoscópicos y biopsias sencillos para el estudio diagnóstico y evolutivo de la enfermedad de Whipple. Iª Jornada Nacional de Endoscopia Digestiva (Asociación Española de Endoscopia Digestiva). Casos FLASH. Barcelona; 1979; 51-5.
26. Solís Herruzo JA, González Sanz-Agero P, Garzón Martín A, Navas Palacios JJ. Enfermedad de Whipple. Aspectos clínicos, endoscópicos y ultraestructurales de un nuevo caso. *Gastroenterol Hepatol* 1980; 3: 236-40.
27. Cabarcos A, Neira F, Muñoz A, Sellarés R, Zabalza R, Damiano A. Enfermedad de Whipple. Presentación de un nuevo caso y análisis de los 16 publicados en nuestro país. *Rev Clin Esp* 1982; 167: 169-73.
28. Martín Herrera L, Díaz García F, Moreno Gallego M. Utilidad de la duodenoscopia en el diagnóstico de la enfermedad de Whipple. *Gastroenterol Hepatol* 1982; 5: 205-8.
29. Zozaya JM, Muñoz M, Sánchez L, Ruiz R, Pardo J, Conchillo F. Utilidad de la endoscopia en el diagnóstico de la enfermedad de Whipple. A propósito de dos nuevos casos, sin clínica de diarrea. V Jornada Nacional de Endoscopia Digestiva. Santander; 1983; 89-95.
30. Rigau J, Piqué JM, Rives A, Navarro S, Bonet J. Forma de presentación anómala de la enfermedad de Whipple. *Gastroenterol Hepatol* 1983; 6: 480-83.
31. Condomines J, Rives A. Varón de 42 años con fiebre, pérdida de peso y malabsorción. *Med Clin (Barc)* 1985; 85: 846-54.
32. Rodríguez S, García F, López JM, Basterra G, Zabaleta S, Merino A. Correlación de los hallazgos endoscópicos e histológicos en la enfermedad de Whipple. *Rev Esp Enf Ap Dig* 1985; 67(Supl. 1): 50-1.
33. Casellas F, Lirola JL, Vargas V. Síndrome tóxico y enfermedad de Whipple. *Med Clin (Barc)* 1986; 86: 480-1.
34. Obrador A, Gaya J. A propósito de dos casos de enfermedad de Whipple. Diagnóstico diferencial del duodeno blanco. *Rev Esp Enf Ap Dig* 1986; 69(Supl. 1): 88-9.
35. Carballo C, Diéguez P, Murias E, Pérez E, Lado F, Rodríguez L. Enfermedad de Whipple asociada a depósitos hepáticos de alfa-1-antitripsina (fenotipo PiMs) y melenas. *Rev Esp Enf Apar Dig* 1986; 70: 443-7.
36. Garza F, González P, Suárez JM, Mora P, Castro F, Muro J. Un nuevo caso de enfermedad de Whipple con afección gástrica y de intestino delgado. *Rev Esp Enferm Apar Dig* 1986; 69: 577-82.
37. Garza E, González P, Suárez JM, Mora P, Muro J, Santamaría P. Estudio comparativo de cuatro casos de enfermedad de Whipple diagnosticados en nuestro hospital. *An Med Interna (Madrid)* 1987; 4: 38-43.
38. Sala M, Colomer J, Cruceta A, Drudis T. Diagnóstico de la enfermedad de Whipple por fibrogastroscoopia y biopsia duodenal. *Med Clin (Barc)* 1987; 89: 348.
39. Mateo JM, De Fuentes L, Rivero N, Ruiz JM. Enfermedad de Whipple. Revisión a propósito de un caso. *Rev Esp Enf Apar Dig* 1987; 71: 529-33.
40. Mur Villacampa M. Presentación inusual de la enfermedad de Whipple. *Rev Esp Enferm Apar Dig* 1987; 72: 183.
41. Pascual D, Sola R, Padrol C, Altadilla A, Prats A. Enfermedad de Whipple. Presentación atípica y diagnóstico endoscópico. Asociación Española de Endoscopia Digestiva. IX Jornada Nacional de Endoscopia Digestiva. Sevilla; 1987; 47-50.
42. Fábrega E, Condomines J, Sainz S, Vila M, Such J, Roca M. Diagnóstico por biopsia e imagen endoscópica sugestiva de enfermedad de Whipple. Asociación Española de Endoscopia Digestiva. IX Jornada Nacional de Endoscopia Digestiva. Sevilla; 1987; 71-4.
43. Arcos R, García MD, Collantes E, Angulo R, Cisnal A, Martínez FG. Manifestaciones osteoarticulares de la enfermedad de Whipple: a propósito de tres casos. *Rev Esp Reumatol* 1987; 14: 94-6.
44. Ojeda E, Redondo J, Lapaza J, Ruiz I, Alzate LF. Enfermedad de Whipple: manifestaciones neurológicas y revisión de los casos publicados en la literatura nacional. *Rev Clin Esp* 1988; 183: 365-7.
45. Ruiz Montes F, Puig Ganau T, Reñé Espinet JM, Rubio Caballero M. Enfermedad de Whipple: revisión de la literatura española, comparación con la literatura internacional y aportación de un nuevo caso. *Rev Esp Enf Apar Dig* 1988; 74: 679-85.
46. Colomer J, Miguel JM, Sala M, Drudis T. Utilidad de la endoscopia en el diagnóstico y evolución de un caso de enfermedad de Whipple. Asociación Española de Endoscopia Digestiva. X Jornada Nacional de Endoscopia Digestiva. Toledo; 1988; 55-8.
47. Domínguez F, Saus C, Boixeda D, Fernández C, Gil LA, Meroño E. Enfermedad de Whipple: aspectos endoscópicos y utilidad de la biopsia endoscópica en el diagnóstico y seguimiento. *Gastroenterol Hepatol* 1989; 12: 33-5.
48. Conde García FJ, Larraona Moreno JL, Vicioso Recio L, Suárez Lozano I. Granulomas hepáticos en el curso de una enfermedad de Whipple. *Gastroenterol Hepatol* 1989; 12: 129-32.
49. Yañez J, Vázquez JL, Suárez F, Alonso P, Durana J, Gómez M. Enfermedad de Whipple con remisión de imágenes endoscópicas e histológicas tras tratamiento. Asociación Española de Endoscopia Digestiva. XI Jornada Nacional de Endoscopia Digestiva. Granada; 1989; 183-8.
50. Carballo Fernández C, Murias Taboada E, Cutrin Prieto C, Pérez Becerra E, Lado Lado F, Rodríguez López I. Enfermedad de Whipple y esplenomegalia con biopsias intestinales negativas. *Rev Esp Enf Apar Dig* 1989; 75: 397-400.
51. Gratacós J, Del Olmo A, Peris P, Muñoz-Gómez J. Enfermedad de Whipple. Diagnóstico temprano a través de la patología articular. *Med Clin (Barc)* 1990; 94: 396-7.
52. Gea F, Rábago L, Martín L, Eroles G, Paniagua C, Montiel P. Enfermedad de Whipple. Diagnóstico endoscópico. Asociación Española de Endoscopia Digestiva. XII Jornada Nacional de Endoscopia Digestiva. Reus; 1990; 85-8.
53. Pérez Sola A, González Martín JA, Razquin J, Calderón Rodríguez J, Peiro Callizo ME, Martínez Montiel MP. Enfermedad de Whipple: un nuevo caso. Aspectos videoendoscópicos evolutivos. Asociación Española de Endoscopia Digestiva. XII Jornada Nacional de Endoscopia Digestiva. Reus; 1990; 91-5.
54. Cardellach F, Moragas A. Fiebre, erupción cutánea, artralgias y uveítis en un varón de 50 años. *Med Clin (Barc)* 1991; 96: 549-57.
55. Antón Botella F, Yangüela Terroba JM, Simón Marco MA, Ruiz Valverde A, Olagaray Ibáñez JL. Enfermedad de Whipple con

- afectación gástrica y duodenal. Un nuevo caso. *Rev Esp Enferm Dig* 1991; 79: 143-6.
56. Hidalgo Rojas L, Fernández de la Puebla Jiménez RA, Villanueva Marcos JL, Montero Pérez-Baquero, M. Enfermedad de Whipple manifestada como síndrome tóxico y adenopatías abdominales. *Med Clin (Barc)* 1991; 96: 788.
 57. Lanzas MG, Acha V, Burusco MJ, Tiberio G. Síndrome tóxico y migalgias como manifestación de una enfermedad de Whipple. *An Med Interna (Madrid)* 1991; 8: 625-6.
 58. Antón Aranda E, Sacristán Torroba B, Martín Cabane J. Valor de la fibrogastroscoopia y biopsia en el diagnóstico y control evolutivo de la enfermedad de Whipple. *An Med Interna (Madrid)* 1991; 8: 366.
 59. Díaz Lobato S, González Ruiz JM, Granado S, Bolado PR, García Talavera I, Pino JM. Sarcoidosis y enfermedad de Whipple: ¿asociación o relación? *Rev Clin Esp* 1992; 190: 184-6.
 60. Prada JIR, Balado MG, Alonso P, Yáñez J, Suárez P, de Castro ML. Coloración vital en la enfermedad de Whipple. Revisión del cuadro clínico después del tratamiento con TMP-SMX durante tres meses. *Asociación Española de Endoscopia Digestiva. XIV Jornada Nacional de Endoscopia Digestiva. Burgos; 1992; 229-35.*
 61. De la Peña J, De las Heras G, Martín Ramos L, López Arias MJ, Casafont F, San Miguel G. Diagnóstico endoscópico de la enfermedad de Whipple. *XV Jornada Nacional de la Asociación Española de Endoscopia Digestiva. Libro de resúmenes. Cádiz; 1993; 30-1.*
 62. Sola Alberich R, Martínez Araque MJ, Pascual Torres D, Alonso Villaverde C. Granulomas periféricos seudoparaneoplásicos: una manifestación de la enfermedad de Whipple. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 79.
 63. Pallarés Manrique H, García Montes JM, Sánchez-Gey Venegas S, Pellicer Bautista F, Herreras Gutiérrez JM. Síndrome constitucional y alteración del ritmo intestinal. *Rev Clin Esp* 1994; 104: 370-1.
 64. Cruz Díaz M, Pitti Reyes S, Comas Serrano V, Rodríguez Torres J, Toledo Trujillo F. Enfermedad de Whipple. A propósito de un caso. *Radiología* 1994; 36: 394-6.
 65. Ortiz Cansado A, Márquez Velásquez L, Maciá Botejara E, Marín Antúnez A, Cordero Torres R, Solana Lara M. Varón con demencia de aparición brusca asociada a diarrea de larga evolución, como manifestaciones de la enfermedad de Whipple. *Gastroenterol Hepatol* 1995; 18: 369-71.
 66. Viguera I, Mora A, Jordán A, Bonilla F. Insuficiencia cardíaca como manifestación inicial de la enfermedad de Whipple. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 158.
 67. Gisbert JP, Martín Scapa MA, Álvarez Baleriola I, Moreida Vicente V, Hernández Ranz F. Diarrea, síndrome constitucional y artralgias. *Rev Clin Esp* 1995; 195: 657-8.
 68. Guilera M, Rodríguez de Castro E, Solé J, Rezola J, Benet JM, Matos M. Seudotumor abdominal y enfermedad de Whipple. *Gastroenterol Hepatol* 1996; 19: 247-9.
 69. Jiménez Palop M, Blázquez García MT, Manso Garzón C, Corteguera Coro M, Carbonero Díaz P. Artritis intermitente de larga evolución, como presentación de enfermedad de Whipple. *Rev Esp Reumatol* 1996; 23: 276-8.
 70. Gómez de la Torre R, Claros González II, López Muñoz C, Velasco Álvarez A. Enfermedad de Whipple. Diagnóstico temprano a través de patología articular e hiperpigmentación. *An Med Interna (Madrid)* 1998; 15: 33-5.
 71. García Castaño J, Del Toro Cervera J, Gómez Antúnez M, Farfán Sedano AI. Un nuevo caso de enfermedad de Whipple. *An Med Interna (Madrid)* 1998; 15: 509.
 72. Lizarralde E, Martínez P, Tobalina I, Capel AL, Miguel F. Enfermedad de Whipple y anemia ferropénica. *Gaceta Médica de Bilbao* 1998; 95: 22-3.
 73. Burguera M, Ibáñez MT, Bonal JA, Martí-Viaño JL, Cuesta A, Andrades E. Diagnóstico de enfermedad de Whipple en un enfermo ingresado en reanimación con sospecha de shock hipovolémico. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 1999; 46: 47-8.
 74. Zapatero Gaviria A, Ruiz Galiana J, Bilbao Garay J, Villanueva Sánchez J. Varón de 60 años con síndrome constitucional, dolor abdominal e insuficiencia cardíaca (sesión clínica cerrada). *Rev Clin Esp* 1999; 199: 310-20.
 75. García JA, Martínez-Berganza A, Boldova R, Marín A, Laclaustra M, de los Mártires I. Hemorragia digestiva baja y enfermedad de Whipple: a propósito de un caso. *An Med Interna (Madrid)* 1999; 16 (Supl. 1): 91.
 76. González MA, Gómez D, Madruga JI, Fernández F, Solera JC, Martín F. Enfermedad de Whipple. *An Med Interna (Madrid)* 1999; 16 (Supl. 1): 92.
 77. Cadenas F, Sánchez-Lombrana, JL, Pérez R, Lomo FJ, Madrugal Rubiales, B, Vivas S, et al. Leucocitosis persistente como debut de la enfermedad de Whipple con desarrollo de cáncer gástrico en el seguimiento. *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91: 785-8.
 78. Espinosa MD, Gila A, Medina T, Alché F, Muñoz J, García A, et al. Enfermedad de Whipple de presentación inusual. XXX Reunión de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva. *Revista Andaluza de Patología Digestiva* 1999; 22 (número extraordinario): 121-2(s).
 79. Baixauli A, Boluda J, Raussell N, Tamarit JJ, Pavón MA, Calvo J, et al. Un nuevo caso de enfermedad de Whipple. *Revista de la Sociedad Valenciana de Patología Digestiva*, 4. 1999; 18: 165-9.
 80. Rego MI, Suñol M, Malet A. Conferencia clínico-patológica MIR. *Med Clin* 2000; 114: 784-9.
 81. Herrero M, Jiménez-Mejías ME, Alberca R, Luque-Baronac R, Pichardo C, Bernabeu M. Síndrome febril de larga evolución y demencia. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2000; 18: 187-8.
 82. Reyes Martínez C, Reina Campos FR, García Fernández FJ, Jiménez Macías FM, Giráldez Gallego JA, Lucero Pizones C, et al. Enfermedad de Whipple: análisis de los casos diagnosticados en nuestro hospital en los últimos 20 años. XXXI Reunión de la Sociedad Andaluza de la Patología Digestiva. *Revista Andaluza de Patología Digestiva* 2001; 24 (número extraordinario): 28(s).
 83. Hernández Echevarría L, Tejada J, Fernández F, Vadillo ML, Cabezas B, Ares A, et al. Enfermedad de Whipple. En busca del tratamiento ideal. LIII Reunión de la Sociedad Española de Neurología. *Póster. Neurología* 10. 2001; 16: 501-619.
 84. Tarroch X, Vives P, More J, Salas A. XXVI Reunión Nacional del Grupo Español de Dermatología. Bilbao. *Actas Dermo-sifilográficas*. 2001; 92(Supl. 2): 187-212.
 85. Maizel H, Ruffin JM, Dobbins WO. Whipple's disease: a review of 19 patients from one hospital and a review of the literature since 1950. *Medicine (Baltimore)* 1970; 49: 175-205.
 86. Durand DV, Lecomte C, Cathebras P, Rousset H, Godeau P, and the SNFMI Research Group on Whipple's disease: Whipple's disease. Clinical review of 52 cases. *Medicine (Baltimore)* 1977; 76: 170-84.
 87. Alkan S, Beals TH, Schintzer B. Primary diagnosis of Whipple disease manifesting as lymphadenopathy. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 898-904.
 88. Alba D, Molina F, Vázquez JJ. Manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Whipple. *An Med Inter (Madrid)* 1995; 12: 508-12.
 89. Enzinger FM, Helwing EB. Whipple's disease. A review of the literature and report of fifteen patients. *Virchows Arch Pathol Anat* 1963; 336: 238-69.
 90. Winberg CD, Rose ME, Rappaport H. Whipple's disease of the lung. *Am J Med* 1978; 65: 873-80.
 91. Fleming JL, Wiesner RH, Shorter RG. Whipple's disease: clinical, biochemical and histopathologic features and assessment of treatment in 29 patients. *Mayo Clin Proc* 1988; 68: 539-51.
 92. De Takats PG, De Takats DI, Iqbal TH, Watson RD, Sheppard MN, Cooper BT. Symptomatic cardiomyopathy as a presentation in Whipple's disease. *Postgrad Med J* 1995; 71: 236-9.
 93. Silvestry FE, Kim B, Pollack BJ, Haimowitz JE, Murray RK, Furth EE, et al. Cardiac Whipple disease: identification of Whipple bacillus by electron microscopy in the myocardium of a patient before death. *Ann Intern Med* 1997; 126: 214-6.
 94. Cohen L, Berthet K, Cauga C, Thivarts S, Pierrot-Deseilligny C. Polymerase chain reaction of cerebrospinal fluid to diagnose Whipple's disease (letter). *Lancet* 1996; 347:329.
 95. O'Duffy JD, Griffing WL, Li CY, Abdelmalek MF, Persing PH. Whipple's arthritis. Direct detection of *Tropheryma whippelii* in synovial fluid and tissue. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 812-7.
 96. Muller C, Stain C, Burghuber O. *Tropheryma whippelii* in peritoneal blood mononuclear cells and cells of pleural effusion. *Lancet* 1993; 341: 701.
 97. Rickman LS, Freeman WR, Green WR, Feldman ST, Sullivan J, Russack V, et al. Brief report: uveitis caused by *Tropheryma whippelii* (Whipple's bacillus). *N Engl J Med* 1995; 332: 363.
 98. Gross M, Jung C, Zoller WG. Detection of *Tropheryma whippelii* DNA (Whipple's disease) in faeces. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 70-2.

99. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. Guía de terapéutica antimicrobiana Sanford. Versión Española de la Edición, 2001.
100. Marth T, Neurath M, Cuccherini BA, Strober W. Defects of monocyte interleukin-12 production and humoral immunity in Whipple's disease. *Gastroenterology* 1997; 113: 442-8.
101. Schneider T, Stallmach A, von Herbay A, Marth T, Strober W, Seitz M. Treatment of refractory Whipple disease with Interferon-gamma. *Ann Intern Med* 1998; 129: 875-7.
102. Ojeda E, Cosme A, Lapaza J, Torrado J, Arruabarrena I, Alzate L. Whipple's disease in Spain: clinical review of 91 cases (abstract). *Eur J Intern Med* 2003; 14(Supl. 1): 46.
103. Keinath RD, Merrell DE, Vliestra E, Dobbins WO. Antibiotics treatment and relapse in Whipple's disease. Long-term follow-up of 88 patients. *Gastroenterology* 1985; 88: 1867-73.

Enfermedad de Whipple en España. Revisión clínica de 91 pacientes diagnosticados durante 1947-2001

E. Ojeda¹, A. Cosme^{2*}, J. Lapaza¹, J. Torrado^{3†}, I. Arruabarrena¹ y L. Alzate²

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. ²Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Donostia. *CIBEREHD. Universidad del País Vasco. San Sebastián, Guipúzcoa. ³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Donostia. San Sebastián, Guipúzcoa

RESUMEN

Fundamento: conocer las características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas de la enfermedad de Whipple en España.

Pacientes y método: se revisan los casos de enfermedad de Whipple de la literatura española que cumplen criterios histológicos o de PCR desde 1947 hasta 2001.

Resultados: se incluyeron 91 casos. El 87,5% eran hombres. La incidencia máxima fue entre los 40 y 60 años de edad (68%). No hubo agregación familiar ni preferencia por profesión o entorno ambiental. Los síntomas y signos más habituales fueron: adelgazamiento (80%), diarrea (63%), adenopatías (35%), cutáneos (32%), dolor abdominal (27%), fiebre (23%), articulares (20%) y neurológicos (16%). Artralgias, diarrea y fiebre se referían previamente al diagnóstico en el 58, 18 y 13% de los enfermos, respectivamente. El diagnóstico fue histológico en todos salvo en dos que se diagnosticaron por PCR. La biopsia intestinal fue positiva en el 94%. Las biopsias de adenopatías (mesentéricas o periféricas) fueron orientadoras en un 13%. El tratamiento fue eficaz en el 89%. Hubo 9 recidivas, 4 neurológicas, estas antes de la introducción del cotrimoxazol.

Conclusiones: la enfermedad de Whipple no es tan infrecuente. Se precisa un alto índice de sospecha para diagnosticarla en ausencia de síntomas digestivos. El método diagnóstico más empleado y más sensible es la biopsia duodenal. Se empieza a introducir la técnica de PCR para confirmar el diagnóstico y como control terapéutico. El tratamiento antibiótico inicial con antibióticos que pasan la barrera hematoencefálica como cotrimoxazol y ceftriaxona es determinante para la curación de los pacientes y evitar las recidivas.

Palabras clave: Enfermedad de Whipple. Revisión clínica. Serie española (91 casos).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Whipple (EW) es una infección crónica cuyo germen causal, *Tropheryma whipplei*, fue identificado en 1992. En esta entidad participan el tracto digestivo, articulaciones, ganglios linfáticos, piel, corazón, pulmones, sistema nervioso, ojos, hígado, riñón, sistema hematopoyético y otros órganos. George Hoyt Whipple describió el primer caso en un médico misionero de 36 años de edad procedente de Turquía, que en 1907 ingresó en el hospital John's Hopkins (1). El paciente refería artritis, pérdida de peso, febrícula y diarrea. La necropsia mostró afectación importante del intestino y de los ganglios mesentéricos. Whipple denominó a este proceso "lipodistrofia intestinal" pues consideró que podía deberse a un trastorno metabólico de los lípidos al hallar numerosos depósitos grasos en la lámina propia del intestino y en las adenopatías mesentéricas. Los hechos más relevantes sobre el conocimiento y la evolución cronológica de esta enfermedad se resumen en la tabla I (2-9). Entre 1908 y 1949 se recogieron 15 pacientes con síntomas compatibles con EW. En 1986, Dobbins (10) recopiló 617 casos publicados en la literatura mundial, a los que sumó 79 más reclutados por correspondencia. De los 696, 246 eran de Estados Unidos, 114 de Alemania y 91 de Francia. Los casos publicados en los últimos cien años no llegan a 2.000.

En 1947, Oliver Pascual notificó el primer caso español de EW en el número de mayo-junio de la *Revista Es-*

Tabla I. Evolución histórica

Whipple GH, 1907 (1)	Lipodistrofia intestinal
Black-Schaffer B, 1949 (2)	Tinción de los macrófagos con PAS
Hendrix JP, 1950 (3)	Primera descripción de afectación endocárdica
Paulley JW, 1952 (4)	Eficacia del tratamiento antibiótico
Bolt RJ, 1958 (5)	Primer diagnóstico por biopsia intestinal peroral
Cohen AS, 1960 (6)	Estructuras bacilares en la biopsia intestinal (M/E)
Asseburg V, 1973 (7)	Primera descripción endoscópica
Finelli PF, 1977 (8)	Afectación del SNC sin síntomas digestivos ni participación intestinal
Relman DA, 1992 (9)	Identificación de <i>Tropheryma whipplei</i> (PCR)

pañola de las Enfermedades del Aparato Digestivo y de la Nutrición (11). Se trataba de una mujer de 34 años de edad con pérdida de peso, diarrea intermitente y dolor abdominal de más de 20 años de evolución. El estudio anatomopatológico de los ganglios abdominales obtenidos por laparotomía, confirmó el diagnóstico con lesiones ganglionares mesentéricas de granulomatosis lipofágica. En nuestro país, hasta la actualidad, se han comunicado más de 100 casos.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realiza la búsqueda de los casos de EW en la literatura médica española desde el año 1947 hasta diciembre de 2001 (11-84) utilizando la base de datos MEDLINE (*Whipple's disease*), libros de congresos y reuniones y base de datos Doyma. Se incluyeron los que cumplían criterios histológicos o de PCR. Se consideró histología positiva: mayor o menor grado de atrofia de vellosidades, infiltración de la lámina propia por células mononucleares y presencia de macrófagos con vacuolas cargadas de grasa y gránulos de material PAS positivo, diastasa-resistente. Al M/E, estructuras intracelulares bastonadas, de aspecto bacilar. Histología compatible: granulomas no caseificantes, descartadas otras patologías y con respuesta antibiótica. Se analizan los rasgos clínicos y epidemiológicos de los pacientes a los que se añaden 4 propios del periodo 1994-2000 aunque su publicación fue posterior (12).

RESULTADOS

La casuística entre la década de los 40 y la de los 70 es muy escasa (15 casos en 30 años). En cambio, desde entonces hasta 2001 se han publicado 72 casos (83% del total), con una media de 2-3 por año (Fig. 1). Se obtuvieron datos clínicos de 89 pacientes. Hubo 2 de revistas especializadas que sólo referían datos endoscópicos y biópsicos. El tratamiento estaba claramente especificado en 75 casos, cinco no recibieron tratamiento por fallecimiento y en 11 no consta. La distribución por comunidades autónomas se expone en la figura 2. En lo que se refiere al sexo, 77 son hombres (87,5%) y 11 mujeres (12,5%). No consta en tres casos. Las

edades extremas fueron 23 y 79 años, con incidencia máxima entre los 40 y los 69 años (68% del total). En cinco casos no se citaba la edad. No hubo casos familiares.

Los *síntomas más frecuentes previos al diagnóstico*, considerando como tales los que llevaran más de tres meses antes de acudir al médico, se reseñan en la tabla II. Predominan los síntomas articulares, con 52 casos. Fueron artralgias oligoarticulares en 27 (56%). Le siguen en frecuencia las artralgias/artritis y artritis mono- u oligoarticulares 15 casos (31%), las poliartritis 7 casos (14%) y poliartralgias 3 (6%), una migratoria. El mayor intervalo de tiempo entre los síntomas y el diagnóstico fue de 20 años en un caso de poliartralgias, seguido de 6 años en uno de poliartritis. La mayoría fueron intervalos de 3-4 años de artralgias-artritis monoarticulares. Los diagnósticos previos eran: reumatismo palindrómico, artritis gotosa, artritis psoriásica, poliartritis seronegativa y en un caso artritis HLA-B27 positiva.

Tabla II. Síntomas previos al diagnóstico

Síntomas	Número de casos	(%)
Síntomas articulares	52	58
Diarrea	16	18
Dolor abdominal	10	11
Fiebre	12	13

Referido a 89 pacientes.

Había síndrome diarreico crónico en 16 casos, sin especificar el tiempo de evolución. El dolor abdominal era referido con anterioridad en 10 casos, 6 en forma de dolor difuso, uno localizado en epigastrio y 3 como molestias dispépticas frecuentes. La fiebre precedió al ingreso en 12 casos, en 4 era recurrente. El mayor intervalo de tiempo de fiebre recurrente hasta el diagnóstico fue de 10 años, seguido de otros 3 casos de 7, 6 y 1 año. Un caso se había diagnosticado años antes de dermatitis granulomatosa compatible con sarcoidosis y en otro se había apreciado leucocitosis y anemia persistentes. En 3 casos se refiere arritmia cardíaca previa pero sólo en uno se especifica que se trata de un bloqueo A-V de primer grado con bradicardia, que debutó como síncope.

Los *síntomas en el momento del diagnóstico* quedan expuestos en la tabla III. Los más frecuentes son adelgazamiento (80%) y diarrea (63%). Aquel fue severo hasta el grado de caquexia en 6 casos. La diarrea se acompañó de sangre, bien en forma de melenas o de hematoquecia en 6 casos. Siguen en frecuencia los síntomas cutáneos: 29 casos (32%), sobre todo hiperpigmentación, presente en 22, en algunos con piel escleroatrófica, en la mayoría de los pacientes asociada a malabsorción severa. Hubo 5 casos de púrpura, un nódulo subcutáneo y una erupción macular. En los casos de púrpura, en 3 parece relacionarse con déficit de factores vitamina K-dependientes pero 2 tenían vasculitis, etiquetada de leucocitoclástica en uno y de alérgica en otro. En el caso del nódulo subcutáneo en antebrazo, la histología era de nódulo "reumatoideo".

Tabla III. Síntomas en el momento del diagnóstico

Síntomas	Nº de casos	(%)
Adelgazamiento	71	80
Diarrea	56	63
Síntomas cutáneos	29	32
Dolor abdominal	24	27
Síntomas articulares	16	20
Síntomas neurológicos	14	16
Estreñimiento	6	7
Síntomas psiquiátricos	5	6
Síntomas respiratorios	5	6
Síntomas cardíacos	3	3
Síntomas oculares	3	3

Referido a 89 pacientes.

El dolor abdominal fue referido a su ingreso en 24 pacientes (27%), la mayoría como distensión abdominal. Se asociaba a diarrea en 17 casos (18%). Cuando era localizado, se refería a epigastrio en 7 casos, uno como pesadez post-prandial, uno en hipocondrio izquierdo, otro en vacío izquierdo y dos en mesogastrio. Otros síntomas digestivos fueron: estreñimiento en 6 casos y vómitos en tres. No tuvieron síntomas digestivos 15 pacientes (17%). Los síntomas articulares presentes en el momento del diagnóstico fueron poliartalgias asimétricas en 7, de localización periférica, en uno calificado de artromialgias. Otros 6 casos tenían artritis monoarticular, de preferencia en rodillas y tobillos, menos frecuentes en manos. Dos casos presentaban acropaquias y uno fue diagnosticado de sinovitis.

El cuadro neurológico más frecuente fue el trastorno de conciencia, de mayor o menor grado, en su mayoría desorientación témporo-espacial y disminución de la capacidad de atención (8 casos). Pérdida de memoria hubo en 3, demencia en uno y ataxia en 4 casos. Limitación de la mirada vertical compatible con oftalmoplejia supranuclear en 3 casos, disminución de fuerza con dolor en miembros inferiores en 4 y disartria en 2 casos. Hemiparesia en uno, meningitis linfocitaria en uno, cefalea en otro y mioclonías faciales con contracciones tónicas mandibulares en otro caso. En dos se apreció nistagmus. Los síntomas neurológicos fueron el motivo del ingreso en 4 casos, en dos como protagonistas aunque no exclusivos, y en otros dos la EW estaba limitada al sistema nervioso. Acompañaba a otros síntomas en 10 y fue la forma de presentación de la recaída en 4 casos. Las alteraciones psiquiátricas consistieron en apatía alternando con irritabilidad en 2 casos y síndrome depresivo en otros dos. Insomnio como dato relevante se refirió en un caso. Presentaron disnea por insuficiencia cardíaca 3 pacientes y por afectación pleuro-pulmonar 2 de ellos. Tos seca como dato llamativo y persistente existió en 3 casos. Síntomas oculares como borrosidad visual y molestias oculares se encontraron en 3 casos.

Los signos apreciables en el momento del diagnóstico y las exploraciones complementarias patológicas se especifican en la tabla IV. Un número importante de pacien-

Tabla IV. Signos clínicos y exploraciones complementarias alteradas en el momento del diagnóstico

Signos/Exploraciones	Nº de casos	(%)
Adenopatías	31	35
Fiebre	19	23
Hepatomegalia	13	15
Derrame pleural	8	9
Esplenomegalia	5	6
Ascitis	6	7
Pseudotumor abdominal	4	4
EMG patológico	4	4
RM cerebral patológica	3	3
Ecocardiograma patológico	3	3
Signos oculares	3	3
TC cerebral patológico	2	2
Patrón pulmonar patológico	2	2

Referido a 89 pacientes. EMG: electromiograma; RM: resonancia magnética.

tes, 31, presentaba adenopatías. En 16 eran periféricas, palpables, cervicales y/o axilares, y 15 no palpables, 14 abdominales (mesentéricas, paraaórticas o mesentérico-cavas), uno hiliares y otro mediastínicas además de abdominales. En cuanto a la fiebre, era continua, igual o superior a 38 °C, recurrente en 4 casos y febrícula en 5. De los 5 pacientes con esplenomegalia, dos tenían hepatoesplenomegalia. El derrame pleural fue bilateral en 6 casos, en 2 unilateral y en uno, masivo. El derrame pericárdico fue en los tres casos de pequeña cuantía, en uno, engrosamiento. Otro fue hallazgo necrópsico. Hubo 6 pacientes con ascitis. En uno se aisló *E. coli* en líquido ascítico. Los signos oculares fueron: 1 papiledema (paciente sin síntomas neurológicos), 1 uveítis anterior y otro conjuntivitis recidivante. La radiografía de tórax mostró en un caso patrón intersticial pulmonar bilateral y en otro, imágenes densas parcheadas en el pulmón derecho. En 2 casos el EMG demostró polineuropatía periférica sensitivo-motora y en otros 2, miopatía. En 2 ecocardiogramas se apreció afección pericárdica leve y 1 fue compatible con cardiomiopatía. Las TC cerebrales fueron informadas como encefalopatía multiinfarto en un caso y de atrofia córtico-subcortical con marcada hidrocefalia en otro. Se realizaron 3 RM cerebrales, una informada como atrofia córtico-subcortical, otra atrofia cerebral de predominio subcortical con imágenes lacunares sugestivas de patología suboclusiva antigua en sustancia blanca subcortical y otra, zonas hiperdensas en T2 en ambos lóbulos temporales.

En cuanto a los datos de laboratorio reseñados en el momento del diagnóstico, son escasos y poco valorables. Los más citados son los propios de malabsorción (hipoproteinemia y anemia, generalmente con ferropenia). Aumento de velocidad de sedimentación se cita sólo en 4, hipergammaglobulinemia en 2, en uno policlonal y en otro aumento de IgA e IgM. Hipogammaglobulinemia sólo se cita en un caso. Un caso presentaba déficit de alfa-1 antitripsina, otro era HLA-B27 positivo y otro antígeno de hepatitis B positivo.

Tabla V. Métodos diagnósticos

Métodos	Nº de casos	(%)
Biopsia duodenal	51	56
Biopsia yeyunal	32	35
Biopsia adenopatía mesentérica	8	9
Biopsia adenopatía periférica	4	4
PCR	2	2
Esplenectomía	1	1
Biopsia de colon	1	1
Biopsia cerebral	1	1
Necropsia	2	2

Referido a 91 pacientes.

Los métodos utilizados para el diagnóstico se especifican en la tabla V. El diagnóstico fue histológico en 89 casos y en 2 por PCR. La técnica diagnóstica utilizada fue principalmente biopsia intestinal, sobre todo yeyunal los primeros años hasta 1980, por cápsula oral. Desde 1990, por ser más accesible y de mayor rentabilidad, de la segunda porción duodenal mediante gastroscopia. En cuatro casos se realizaron biopsias de las dos localizaciones. De un total de 86 biopsias intestinales, fue normal en presencia de enfermedad en 5 casos, 2 diagnosticados por PCR, uno en necropsia con enfermedad limitada al cerebro, uno con EW de SNC diagnosticado por biopsia cerebral y otro por estudio del bazo tras esplenectomía confirmados al M/E. La biopsia intestinal se realizó también para confirmar hallazgos de biopsias de otras localizaciones (en 3 casos de biopsia de adenopatías retroperitoneales o mesentéricas y en 4 adenopatías periféricas, informadas como sugestivas de EW, de estado post-linfografía, compatible con sarcoidosis y de inflamación crónica inespecífica, respectivamente). Se practicó biopsia hepática junto con biopsia intestinal en 3 casos, en el curso de laparotomía. En uno se apreciaron granulomas histiocitarios, otro fue informado de "hepatitis granulomatosa" y otro de hepatitis crónica activa con antígeno de superficie de hepatitis B. En 4 casos se realizó además de duodenal, biopsia gástrica siendo dos sugestivas de EW, una gastritis crónica atrófica y otra normal. La biopsia de colon también se siguió de biopsia duodenal que confirmó el diagnóstico. Hubo granulomas sarcoideos en 5 casos, uno en esófago, otro en adenopatía supraclavicular, otro en piel desde varios años antes y en dos biopsias hepáticas. Sólo uno tenía diagnóstico previo de sarcoidosis.

Se realizó microscopía electrónica en 26 casos. La biopsia cerebral fue realizada por técnica estereotáctica. La laparotomía se utilizó para la obtención de muestras biopsicas en 4 casos. La necropsia permitió el diagnóstico en 2. En uno, la EW estaba limitada al cerebro y el otro tenía afectación del esófago, además del intestino, pulmón, hígado, bazo, médula ósea y corazón.

El tratamiento se especifica en la tabla VI. Consistió en tetraciclinas a dosis de 1 g/día salvo 2 casos que recibieron 2 g/día y un caso que recibió pauta alterna, durante un tiempo variable entre 3 meses (este continuó con cotrimoxazol oral) y 1 año. En 1978 se comienza con pe-

Tabla VI. Tratamiento antibiótico y duración

Antibiótico	Nº de casos	Duración (meses)
Tetraciclina	20	3-18
Tetraciclina días alternos + prednisona + cloramfenicol	1	10
Tetraciclina + levamisol	1	6
Tetraciclina + cotrimoxazol	1	12
Penicilina/estreptomicina + tetraciclina	10	24
Penicilina/estreptomicina + cotrimoxazol	12	12
Penicilina/estreptomicina + tetraciclina + cotrimoxazol	1	12
Penicilina parenteral	1	
Penicilina parenteral + oral	3	12
Penicilina oral	2	12
Cotrimoxazol	20	12
Ceftriaxona	1	-
Ceftriaxona + estreptomicina + cotrimoxazol	1	12
Ampicilina + cloramfenicol + cotrimoxazol	1	96

Referido a 75 pacientes.

nicilina 1.200.000 U/día y estreptomicina 1 g/día durante 2 semanas, seguido de tetraciclinas durante un tiempo entre 6 meses y un año. En 1987 se introduce cotrimoxazol, a dosis de 800/160 cada 12 horas, en la mayoría de los casos tras el ciclo inicial de penicilina y estreptomicina y últimamente como única terapia desde el principio. La mejoría inicial es similar con una u otra pauta y se observa ya desde los primeros 6-7 días a 2-3 semanas, con curación desde el punto de vista clínico en dos o tres meses. La duración del tratamiento se hace constar en 64 casos. De estos, en 49 fue de un año o más. Los tratamientos más largos fueron de 8, 6 y 3 años, los dos primeros por manifestaciones neurológicas y el tercero por persistir dolor abdominal. Se realizaron en 35 casos biopsias de control (11 yeyunales y 24 duodenales). La biopsia yeyunal se realizó hasta 1980 en periodos variables entre 1 y 6 meses de iniciado el tratamiento y persistía la imagen histológica aunque menos intensa y con mejoría clínica. La biopsia duodenal seguía siendo patológica si se realizaba dentro de los primeros 6 meses en 10 casos (41%) y entre 6 meses y 1 año, en 6 (25%). En un caso, a los 4 años persistían histiocitos aislados. En 6 casos se realizó además estudio por M/E y en 2 los controles fueron por PCR.

El seguimiento a largo plazo sólo se cita en 38 casos: en uno a los nueve años y medio, en 3 a los 8, uno a los 7 años y 33 al año y medio. Se refieren 9 recaídas, de las que 4 son del SNC, una a los 3 meses, otra a los 10 meses, otra al año y otra a los 2 años. Tres son recaídas de síntomas intestinales: uno de ellos sufrió tres recaídas a los 14, 28 y 40 meses y otro, dos a los 24 y 36 meses, todas ellas digestivas. En un paciente la recaída consistió en la aparición de nódulos subcutáneos múltiples a los 3 meses. La pauta que se siguió de más recaídas fue la de tetraciclinas como único antibiótico o tras penicilina y estreptomicina, cinco de las nueve recaídas y tres de las cuatro neurológicas, una de ellas mortal. Cotrimoxazol se relacionó con dos recidivas, una digestiva y una cutánea (Tabla VII). En otro caso ocurrió por abandono del tratamiento.

Tabla VII. Tratamiento y recaídas. Intervalo y evolución

Antibiótico	Recaída (tipo)	Pacientes	Intervalo (meses)	Evolución
Tetraciclina	Neurológica	1	12	Fallece
Tetraciclina	Neurológica	1	10	Mejoría
Tetraciclina	Neurológica	1	3	Mejoría
Penicilina	Neurológica	1	24	Fallece
Penicilina/estreptomicina + tetraciclina	Digestiva	1	3	Mejoría
Tetraciclina	Digestiva	1	14, 28 y 40	Mejoría
Penicilina/estreptomicina + cotrimoxazol	Digestiva	1	24 y 36	Mejoría
Cotrimoxazol	Cutánea	1	3	Mejoría
NE	NE	1	NE	NE

Referido a 9 pacientes. NE: no especificado.

DISCUSIÓN

En el análisis realizado por comunidades autónomas la mayor incidencia corresponde a Andalucía, seguida de Madrid, Cataluña y País Vasco. Más que preferencia de la enfermedad por un área geográfica, puesto que en comunidades limítrofes no se aprecia tendencia similar, probablemente refleje el interés en determinados hospitales por perseguir este diagnóstico.

Los síntomas más característicos de la EW de esta serie son: el adelgazamiento, la diarrea, la hiperpigmentación, el dolor abdominal y la fiebre, por este orden. Comparativamente con otras dos series de la literatura (85,86) (Tabla VIII), el comienzo con diarrea no es tan frecuente en la serie española. La de Durand y cols. (86) y la presente son más parecidas en cuanto al porcentaje de dolor abdominal, hiperpigmentación y fiebre. En esta serie también se dan más los casos “secos”, es decir, con ausencia de síntomas digestivos, o incluso con estreñimiento lo que requiere un índice más alto de sospecha de la enfermedad. El dolor abdominal difuso, excluyendo los casos que presentaban ascitis, parece estar en relación con la distensión e inflamación de las asas yeyunales. El dolor en hipocondrio izquierdo lo refería un paciente con hepato-esplenomegalia y posiblemente la causa fuese la distensión de la cápsula del bazo. Los dos referidos a mesogastrio probablemente se debían a distensión de asas intestinales puesto que las adenopatías mesentéricas eran de muy pequeño tamaño. Tampoco las adenopatías menores de un centímetro fueron responsables de otro caso de dolor abdominal que tenía signos radiológicos de suboclusión intestinal. El pseudotumor abdominal parece estar en relación con aumento de adenopatías mesentéricas.

Hubo adenopatías en más de la tercera parte de los pacientes y también fue muy frecuente (52%) en la serie de Maizel y cols. (85). Las adenopatías periféricas facilitan el estudio histológico que, aunque sólo es orientador, permite descartar otros procesos y establecer un diagnóstico diferencial. Ello no exime realizar biopsia duodenal y/o PCR de la muestra para confirmar la EW. Si el cuadro

Tabla VIII. Frecuencia de las manifestaciones clínicas en cuatro series de pacientes con enfermedad de Whipple

Autor	Maizel y cols. (85)	Fleming y cols. (91)	Durand y cols. (86)	Ojeda y cols. (102)
Año de publicación	1970	1988	1997	2003
Período de estudio	Literatura inglesa desde 1950	1954-1984	1967-1994	1947-2001
País	EE. UU.	EE. UU.	Francia	España
Número de pacientes	114	29	52	91
Promedio de edad en el momento del diagnóstico, años (rango)	50 (1-83)	54 (34-70)	55 (20-82)	56 (23-79)
Pérdida de peso (%)	95	89	85	80
Diarrea (%)	78	75	85	63
Dolor abdominal (%)	60	NE	23	27
Hiperpigmentación (%)	47	54	15	25
Fiebre (%)	38	54	19	23
S. articulares (%)	65	82	83	20
S. neurológicos (%)	NE	43	21	16
Adenopatías (%)	52	54	66	35
Derrame pleural (%)	NE	7	10	9
S. articulares previos (%)	NE	NE	67	58
S. digestivos previos (%)	NE	NE	15	27
Tos crónica (%)	NE	NE	2	3
Recidivas (%)	NE	NE	13	12

S: síntomas; NE: no especificado.

ganglionar es abdominal, ante la sospecha de linfoma, los pacientes de esta y otras series fueron sometidos a laparotomía para toma de biopsia. Sin embargo, en los casos publicados como EW con manifestación primaria ganglionar, en la historia clínica y en los antecedentes, se describían síntomas propios de la enfermedad que deberían haber sugerido la biopsia duodenal y evitado la lapa-

rotomía (87). En ningún caso se presentó fiebre de forma aislada en el momento del diagnóstico pero en algunos fue el único síntoma durante muchos años antes, siendo el mayor intervalo de 10 años, seguido de otros de 7, de 6 y otro con fiebre desde un año antes.

En cuanto a los síntomas neurológicos, sólo un paciente presentaba la clásica tríada de demencia, oftalmoplejia y mioclonías. Además tenía un síntoma considerado patognomónico: mioclonías óculo-masticatorias. En el SNC, los infiltrados de macrófagos suelen localizarse en la región periependimaria y sustancia blanca subcortical, con buena correlación clínico-radiológica (88). La afectación vascular es más rara, con arteritis y trombosis. En la presente serie, a diferencia de las otras dos (85,86), no fue elevado el número de pacientes con síntomas articulares en el momento del diagnóstico. Sí lo fue como antecedente. Todas eran artropatías periféricas, ninguna axial. El retraso diagnóstico, si tenemos en cuenta estos síntomas articulares previos, fue de unos 4 años.

La tos seca persistente durante 2 meses que presentó uno de los casos no es tan habitual, aunque la describía Whipple en su primer paciente. Se le ha atribuido un porcentaje de hasta un 50% en una serie de 15 pacientes (89) pero en las de mayor número no se cita. De los 52 casos de la serie de Durand y cols. (86), sólo uno había presentado tos crónica como antecedente. Las posibles causas serían: derrame pleural (un 72% de los pacientes con tos crónica tenían derrame pleural en el estudio necrópsico) o infiltración pulmonar –en casos de tos crónica severa y en ausencia de síntomas gastrointestinales, la biopsia pulmonar sugirió el diagnóstico que posteriormente se confirmó (90)–.

En la serie española hubo varios casos de disnea por fallo cardíaco con cardiomiopatía, cardiopatía isquémica o afección vascular sugestivas de ser secundarias a EW. No hubo ningún caso de endocarditis. El fallo cardíaco inicial es raro y puede deberse a la afectación de cualquiera de las tres capas del corazón o por arteritis coronaria. La endocarditis ocurre hasta en un 30% en la EW (91), cifra que se eleva hasta el 50% en estudios *post-mortem*. El pericardio se encuentra afectado en las necropsias, sin haber dado síntomas, con una frecuencia aún mayor que la pleura, hasta un 79%. Da lugar a pericarditis adhesiva y constrictiva. La afección miocárdica se sospecha por alteraciones en el ECG y hallazgos ecocardiográficos compatibles con cardiomiopatía (92), en algunos casos reversible con tratamiento antibiótico. En estos casos, si no hay síntomas digestivos es muy difícil el diagnóstico, a menos que se trate de recaída cardíaca en paciente ya conocido de EW. Suele hacerse el diagnóstico al estudiar una válvula que ha sido reemplazada, o, más raramente, mediante biopsia endomiocárdica ante la sospecha de miocarditis (93).

El diagnóstico de la enfermedad todavía hoy en día se basa en el estudio histológico del intestino delgado, sobre todo de la mucosa duodenal. Los síntomas digestivos al ingreso propician la realización de biopsia yeyunal o

duodenal y el diagnóstico se puede hacer más precozmente. Con un cuadro digestivo más un síndrome constitucional al inicio, los diagnósticos diferenciales que suelen plantearse son las neoplasias abdominales y los linfomas, por lo que la realización de biopsias se hace relativamente pronto. La hiperpigmentación añadida a lo anterior sugiere malabsorción y también predispone al estudio inicial del intestino. Cuando se añade fiebre al síndrome tóxico o constitucional, no es extraño que tras descartar las infecciones, se inicie el protocolo de fiebre de origen indeterminada. Sólo con los hallazgos histológicos al M/O de las mucosas digestivas se puede hacer el diagnóstico sin que sea necesaria su confirmación identificando las formas bacilares al M/E o realizando técnicas de PCR (10). La sensibilidad de la prueba, indistintamente para la biopsia yeyunal o duodenal, cuando los hallazgos son los referidos como característicos, es de un 94%. Es más baja para la biopsia gástrica y bastante menos sensible la biopsia rectal o colónica puesto que un gran porcentaje de personas normales pueden presentar histiocitos en la lámina propia de la mucosa de estas localizaciones, o podría tratarse de una colitis histiocítica. En estos casos es necesaria la confirmación con M/E, con biopsia duodenal, o con PCR en la biopsia. La especificidad, bastante elevada, aumentaría hasta el 100% si los resultados al M/E o PCR son positivos.

El hallazgo de la histología característica en la biopsia yeyunal o duodenal sólo plantea el diagnóstico diferencial en nuestro medio con el “pseudo-Whipple” de los pacientes con VIH, producido por *Mycobacterium avium*, que se puede descartar con facilidad, más aún si existe historia de exposición al VIH.

La histoplasmosis, la malacoplaquia y la macroglobulinemia de Waldenström vienen sugeridas por unos datos epidemiológicos, clínicos, bioquímicos e inmunológicos específicos. Si los hallazgos histológicos de la biopsia de intestino delgado son del tipo de granulomas no caseificantes o sarcoideos hay que hacer el diagnóstico diferencial con la tuberculosis intestinal y con la sarcoidosis. En este caso debería tener otras localizaciones más típicas y de no ser así, revisar el diagnóstico de forma periódica ya que la sarcoidosis puede preceder en años al diagnóstico de EW. El bacilo ha sido identificado por PCR en líquido cefalorraquídeo (94), líquido sinovial y/o tejido sinovial (95), líquido pleural (96), humor vítreo (97), en las células mononucleares de la sangre periférica (96) y en las heces (98). Su valor sólo es confirmatorio o de control de la enfermedad, pero no diagnóstico.

El tratamiento debe hacerse con un antibiótico que pase bien la barrera hematoencefálica y por tanto las alternativas son: ceftriaxona intravenosa 2 g al día durante 15 días, seguido de sulfametoxazol-trimetoprim 800/160 oral, cada 12 horas o cefixima oral 400 mg/día hasta completar un año (99), o bien sulfametoxazol-trimetoprim 800/160, primero parenteral durante las primeras dos semanas y luego oral hasta cumplir un año como mínimo. Otros antibióticos que han sido útiles en algunos

pacientes (con alergia a betalactámicos y sulfamidas, por ejemplo) son rifampicina y cloramfenicol. En los casos refractarios al tratamiento se ha utilizado inmunoterapia con gamma-interferón (100,101).

Los estudios histológicos no guardan correlación con la clínica y las lesiones tardan en desaparecer, persistiendo en muchos casos después de 1 año, aunque no se observen las formaciones bacilares al M/E. El aumento de las CD58 podría ser útil para definir la actividad de la enfermedad y la duración del tratamiento pero de momento sólo es una hipótesis. La PCR es un buen método de control y podría serlo en el futuro la determinación de anticuerpos por inmunofluorescencia. Lo más razonable en el momento actual, y hasta que se disponga de un marcador bioquímico de la actividad de la enfermedad, es mantener el tratamiento mientras persistan los hallazgos histológicos. Por tanto debería realizarse endoscopia con toma de

biopsia duodenal anual durante los cinco primeros años tras el diagnóstico, a ser posible, con PCR. Si no hay participación intestinal, se repetirá la prueba que dio el diagnóstico, añadiendo estudio con PCR o de M/E. El tratamiento no será nunca inferior al año y será de dos años en los casos de afectación neurológica y cardíaca. Debe hacerse seguimiento durante por lo menos 10 años.

Las recaídas se tratan de la misma manera que al inicio de la enfermedad. En la serie actual la evolución fue buena salvo en un paciente que falleció por recaída neurológica. La frecuencia de recaídas fue de un 12% (102), similar a la citada por Durand y cols. (86), de 13%, y mucho más baja que la que se cita en la literatura anglosajona, de un 35% (103), probablemente porque son cifras obtenidas en años en los que no se usaba cotrimoxazol de forma tan generalizada como en la actualidad.