Manifestaciones atípicas de la enfermedad de Whipple

F. JIROUT CASILLAS, F.J. BALLINA GARCÍA, J.A. FERNÁNDEZ SÁNCHEZ,
R. QUEIRO SILVA, C. ORDÁS CALVO, A. RODRÍGUEZ PÉREZ

Servicio de Reumatología. Hospital Central de Asturias. Oviedo

ATIPIC MANIFESTATIONS OF WHIPPLE'S DISEASE.

RESUMEN

Presentamos 2 casos de enfermedad de Whipple (EW) de larga evolución con características especiales. En un caso, la presentación inicial fue una leucocitosis asintomática, hecho que no hemos encontrado publicado previamente, y que en su evolución desarrolló un adenocarcinoma gástrico. En el 2º caso, la sospecha clínica nos llevó a realizar tratamiento antibiótico empírico pese a la negatividad de los hallazgos histológicos. Se describen las características clínicas, analíticas e histológicas de ambos pacientes. Proponemos incluir a la EW dentro del diagnóstico diferencial de las leucocitosis de origen desconocido. Señalamos además la posibilidad de realizar tratamiento antibiótico empírico en aquellos casos de larga evolución con deterioro progresivo, aún sin confirmación histológica. Finalmente planteamos que la cronicidad del proceso pueda influir en el desarrollo de neoplasias.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Whipple. Diagnóstico. Cáncer.

ABSTRACT

We report 2 new cases of Whipple's disease (WD) with especial characteristics. In one case, an asymptomatic leukocytosis was the first manifestation, and after therapy the patient developed a gastric adenocarcinoma. In the second, the clinic suspect we led to try antibiotic treatment in absent of histological manifestations. The clinical, analytical and histological characteristics of both patients are described. We propose that WD should be listed in the differential diagnosis of unknown leukocytosis. Moreover, we indicate the possibility to try empirical antibiotic therapy in long-term cases without histological confirmation. Finally, we suggest a possible role of WD in the development of cancer.

KEY WORDS: Whipple's disease. Diagnosis. Cancer.

Jirout Casillas F, Ballina García FJ, Fernández Sánchez JA, Queiro Silva R, Ordás Calvo C, Rodríguez Pérez A. Manifestaciones atípicas de la enfermedad de Whipple. An Med Interna (Madrid) 2001; 18: 24-26

INTRODUCCION

Descrita hace ya casi un siglo (1), la enfermedad de Whipple (EW) es una infección bacteriana crónica y sistémica poco frecuente (741 casos publicados hasta 1988) (2) y constituye un reto clínico.

El desarrollo de la técnica de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP) permitió en 1992 a Relman et al. clasificar el microorganismo como un actinomiceto Gram positivo que denominaron *Tropheryma Whipplei* (3). Su diagnóstico es difícil debido a la amplia variabilidad en su presentación clínica y a la imposibilidad del cultivo in vitro del microorganismo causal. Las manifestaciones digestivas son la piedra angular del proceso pero, en muchas ocasiones, los datos característicos no aparecen o lo hacen tardíamente, lo que dificulta y retrasa su identificación. Presentamos 2 casos de EW cuyo diagnóstico se prolongó varios años por diferentes motivos que detallamos a continuación.

CASOS APORTADOS

Caso 1: Varón de 59 años al que en 1990, y encontrándose asintomático, le fue detectada una leucocitosis (16.200/mm³ con fórmula normal) en un examen rutinario de empresa. Se realizaron estudios en atención primaria sin encontrar su origen. En los 2 años siguientes se mantuvo asintomático, con cifras de leucocitos entre 14-16.000 elementos.

En 1992 es remitido a un servicio de medicina interna por síndrome general, con adelgazamiento de 10 Kg., desde 6 meses antes. Se practicaron amplios estudios en busca de patología infecciosa o neoplásica (incluyendo Rx, ecografía abdominal, enema opaco, urografía intravenosa, TAC abdomino-pélvico y gammagrafía ósea) sin hallar datos patológicos, salvo la referida leucocitosis y una anemia normocrítica y normocrómica (Hb 11,5).

Un año después, desarrolla un cuadro de oligoartritis migratoria de grandes articulaciones junto a episodios intermitentes de diarrea, y es entonces remitido a nuestra Unidad. En la exploración se objetivó sinovitis en muñeca y tobillo derechos e hiperpigmentación cutánea. La analítica presentaba leucocitosis (15.800/mm³), anemia nor-

Trabajo aceptado: 20 de Abril de 1999

Correspondencia: F. Jirout Casillas. C/Valentín Masip, 21, 7º E. 33013 Oviedo (Asturias).

moctica normocrómica (Hb 10.5) y PCR 71 mcg/ml (normal 0-6). El resto de parámetros incluyendo VSG, FR, ANA, HLA B27, B7 y estudios microbiológicos fueron normales ó negativos. En el estudio digestivo, el tránsito gastroduodenal mostraba engrosamiento de los pliegues en yeyuno distal y múltiples imágenes nodulares de defectos de replección. La biopsia duodenal detectó ensanchamiento de las vellosidades intestinales con acúmulos de macrófagos PAS positivos en la lámina propia, sugestivos de EW. Se inició tratamiento con trimetoprim/sulfametoxazol (160/800 mg/12 h) presentando una espectacular mejoría clínica con recuperación de 7 Kg en 3 meses.

Tres años después, en una endoscopia de control, se observó un engrosamiento en la curvatura mayor del estómago. El estudio histológico confirmó la presencia de un adenocarcinoma "*in situ*", que precisó exéresis quirúrgica.

Caso 2: Varón de 60 años de edad que en 1992 acude a nuestro servicio por cuadro de oligoartritis migratoria de grandes articulaciones de miembros inferiores. Los estudios practicados mostraron elevación de reactantes de fase aguda, con series hemáticas, FR, ANA, HLA B27 y B7 normales ó negativos, y no se llegó a una conclusión diagnóstica. Seis meses después presentó erupción eritemato-escamosa en pies con onicopatía, interpretada como psoriasis por un dermatólogo, diagnosticándose de artropatía psoriática. En febrero de 1994 ingresa por síndrome general, de 3 meses de evolución, con adelgazamiento de 7 Kg, acompañado de febrícula, dolor abdominal, alternancia diarrea/estreñimiento y artritis. Se completaron estudios en busca de patología digestiva (ecografía abdominal, colonoscopia, serologías y cultivos), que fueron negativos y sólo se detectó una anemia normocrómica normocrómica (Hb 11,4). El cuadro mejoró parcialmente con esteroides, pero, en marzo de 1996, experimenta una nueva recaída, con progresiva anemización (Hb 10,3). Se realizó biopsia temporal, que fué negativa, y biopsia duodenal, que mostró moderada atrofia de vellosidades, sin evidencia histológica de EW. El paciente empeoró progresivamente con disminución de las cifras de Hb (8,9) y aparición de leucocitosis (15.700/mm³). En Diciembre de 1996 se practicó una 2ª biopsia duodenal, nuevamente negativa, un TAC abdominal, que mostró únicamente adenopatías calcificadas, y una Gammagrafía con Indio 111-Octreótide, para descartar síndrome carcinoide, que fue normal. Ante el progresivo empeoramiento del paciente y la fuerte sospecha de EW, se plantea tratamiento antibiótico empírico con Penicilina G-procaína (1.200.000 U/día) y estreptomina (1 g/día) durante 14 días y posteriormente con trimetoprim/sulfametoxazol (160-800 mg/12 h). Tres meses después estaba asintomático, con ganancia de 11 Kg. de peso y normalización analítica (Hb 11,2, Leucocitos 7.650/mm³ y VSG 25).

DISCUSION

La EW predomina en varones (88%) entre 40-50 años. Las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen pérdida de peso (95-100%), que habitualmente supera los 10 Kg., artralgias y/o artritis (70-80%), diarrea (60-70%), dolor abdominal (40-60%), adenopatías (50%), hiperpigmentación cutánea

(40-50%) y fiebre (20-40%). Ocasionalmente pueden aparecer cuadros neurológicos (letargia, demencia, déficits sensitivo-motores), pleuropericarditis, nódulos pulmonares, valvulopatías ó uveitis (4-8). En muchos casos los síntomas extraintestinales pueden preceder al cuadro digestivo, lo que retrasa el diagnóstico. Nuestro primer caso se presentó como una leucocitosis asintomática durante 2 años y que no hemos encontrado publicada previamente como manifestación inicial.

La clínica articular es frecuentemente la primera manifestación (9,10), y se caracteriza por episodios de artralgias ó artritis de carácter migratorio, que no suele producir alteraciones radiológicas ni deformidades residuales. Un 7% pueden presentar afectación de sacroiliacas que generalmente no se relaciona con el HLA B27 (11,12). En muchas ocasiones se diagnostica erróneamente de reumatismo palindrómico, AR, sarcoidosis ó artropatías seronegativas, como ocurrió en nuestro segundo caso.

El diagnóstico se basaba hasta ahora en la sospecha clínica y la confirmación histológica, con la demostración de los macrófagos cargados con gránulos PAS positivos en la lámina propia del intestino delgado, aunque también pueden verse en recto, pancreas, hígado, bazo, cerebro y ganglios linfáticos (13-15). La reciente identificación del bacilo mediante la RCP ha supuesto un importante avance ya que este método ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad cuando se utiliza para confirmar el diagnóstico y monitorizar el tratamiento. En un reciente trabajo de Ramzan et al. (14), se encontró positividad en la RCP en 7 de 8 pacientes con sospecha clínica de EW pero sin confirmación histológica. Este estudio, junto a diversos casos publicados de EW con biopsia positiva en tejidos extraintestinales y negativos a nivel intestinal (15-18), parecen confirmar que la negatividad de la biopsia intestinal no excluye EW. El caso n.º 2 cumple estas características, dada la respuesta clínica al tratamiento.

La aparición de un adenocarcinoma gástrico en el primer caso, obliga a plantear un posible papel de la EW en el desarrollo de procesos neoplásicos. Se ha comunicado la asociación de la EW con linfoma (19). La cronicidad del cuadro podría llevar a una metaplasia mucosa y un posterior desarrollo de un carcinoma, a semejanza de otras entidades como el esófago de Barret.

Nuestros casos parecen demostrar la heterogenicidad de esta entidad, y el alto índice de sospecha que hay que mantener para poder diagnosticarla. Incluso en ausencia de datos histológicos, debemos ensayar el tratamiento, dada la potencial mortalidad del cuadro.

Bibliografía

- Whipple GH. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1907; 18: 382-91.
- Dobbins WO III. Whipple's disease. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 623-4.
- Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Eng J Med* 1992; 327: 293-301.
- Louis ED, Lynch T, Kaufmann P, Fahn S, Odel J. Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. *Ann Neurol* 1996; 40: 561-8.
- Kelly CA, Egan M, Rawlinson J. Whipple's disease presenting with lung involvement. *Thorax* 1996; 51: 343-4.
- Rickman LS, Freeman WR, Green WR, Feldman ST, Sullivan J, Rusack V, et al. Uveitis caused by *Tropheryma whipplei* (whipple's bacillus).

- llus). *N Engl J Med* 1995; 332: 363-6.
7. Viguera I, Mora A, Jordan A, Bonilla F. Insuficiencia cardiaca como manifestación inicial de la enfermedad de Whipple. *Med Clin (Bar)* 1995; 105: 158.
 8. Alba D, Molina F, Vazquez JJ. Manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Whipple. *An Med Interna (Madrid)* 1995; 10: 508-12.
 9. Vanderschueren D, Dequeker J, Geboes K. Whipple's disease in a patient with longstanding seronegative polyarthritis. *Scand J Rheumatol* 1988; 17: 423-6.
 10. Jiménez M, Blázquez MT, Manso C, Corteguera M, Carbonero P. Artritis intermitente de larga evolución, como presentación de enfermedad de Whipple. *Rev Esp Reumatol* 1996; 23: 276-8.
 11. Hannequin JR, Kunnert JE, Schmutz G, Chamouard P, Weill JP, Asch L. Atteinte axiale rhumatismale dans un cas de maladie de Whipple. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1989; 56: 781-3.
 12. Bai JC, Mota AH, Mauriño E. Class I and Class II HLA antigens in a homogeneous Argentinian population with Whipple's disease: lack of association with HLA-B27. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 992-4.
 13. 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; 63: 539-51.
 14. Ramzan N, Loftus E, Burgart LJ, Rooney M, Batts KP, Wiesner RH et al. Diagnosis and monitoring of Whipple disease by Polymerase Chain Reaction. *Ann Intern Med* 1997; 126: 520-7.
 15. Carballo C, Murias E, Cutrin C, Pérez E, Lado F, Rodríguez I, et al. Enfermedad de Whipple y esplenomegalia con biopsias intestinales negativas. *Rev Esp Enferm Apar Dig* 1988; 75: 397-400.
 16. De Coene B, Gilliard C, Indekeu P, Duprez T, Trigaux JP. Whipple's disease confined to the central nervous system. *Neuroradiology* 1996; 38: 325-7.
 17. Feurle GE, Volk B, Waldherr R. Cerebral Whipple's disease with negative jejunal histology. *N Engl J Med* 1979; 300: 907-8.
 18. Mansbach CM 2d, Shelburne JD, Stevens RD, Dobbins WO 3d. Lymphonode bacilliform bodies resembling those Whipple's disease in a patient without intestinal involvement. *Ann Intern Med* 1978; 89:64-6.
 19. Gillen CD, Coddington R, Monteith PG, Taylor RH. Extraintestinal lymphoma in association with Whipple's disease. *Gut* 1993; 34: 1627-9.