

Asociación de enfermedad de Whipple e infección por *Giardia lamblia*

J. A. Gil Ruiz, P. Gil Simón¹, R. Aparicio Duque² y J.L. Mayor Pérez²

Consulta Privada Aparato Digestivo. ¹Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Río Hortega. ²Consulta Privada Anatomía Patológica. Valladolid

RESUMEN

La enfermedad de Whipple se caracteriza por afectar principalmente al aparato digestivo, aunque puede ser un proceso multisistémico con variadas manifestaciones clínicas. En el año 2000 se ha conseguido aislar y cultivar el bacilo causante y recientemente, en el 2003, se ha analizado la secuencia completa del genoma, lo que supone nuevas perspectivas para el diagnóstico y el tratamiento. La giardiasis es una infección originada por un protozoo que puede evolucionar de forma subclínica o dar lugar a un síndrome de malabsorción.

Describimos el caso de un paciente varón de mediana edad, que tras un periodo de tres años de artralgias migratorias en articulaciones

periféricas, presentó un cuadro de pérdida de peso, con aumento del número de deposiciones y molestias abdominales siendo diagnosticado de Giardiasis y ante la persistencia de los síntomas y la posterior realización de diferentes estudios, de enfermedad de Whipple.

Están descritos en la literatura 19 casos de coinfección *Giardia*-Whipple, sin que en el momento actual esté aclarado el por qué de esta asociación. Se mantiene la discusión sobre si existe una alteración en el sistema inmunitario que facilite las infecciones o si, por otro lado, el desarrollo de una infección favorece el origen de la otra.

Palabras clave: Enfermedad de Whipple. T. Whipple. *Giardia*. Giardiasis.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Whipple es una enfermedad multisistémica, originada por la bacteria *Tropheryma whipplei*. Ocurre principalmente en varones de mediana edad, con una prevalencia del 73% respecto a las mujeres (1,2). El aparato digestivo es el más frecuentemente implicado (80-90%) (3), aunque los síntomas gastrointestinales en ocasiones empiezan después de las alteraciones en el aparato locomotor. De hecho se ha comprobado que en un tercio de los pacientes con la enfermedad, las manifestaciones articulares preceden en varios años a los otros síntomas (1,2,4,5).

Dentro de la clínica gastrointestinal los síntomas más frecuentes son: diarrea acuosa, esteatorrea y dolor abdominal de tipo cólico, acompañados en ocasiones de pérdida de peso, febrícula y sudores nocturnos.

Las manifestaciones articulares son la clínica extraintestinal más común que aparecen en un 90% de los pacientes (5). Las articulaciones implicadas habitualmente son las periféricas, como rodillas, codos, dedos, tobillos y hombros. En general se define como asimétrica y migratoria siendo rara la deformidad articular (5). Un 14% de los pacientes presentan afectación de las articulaciones sacroilíacas (4). Asimismo en un 26% de los casos se ha encontrado HLA B27 positivo, lo que ha hecho que algunos autores apoyen la idea de una susceptibilidad genética en el desarrollo de la enfermedad, aunque por el momento no ha sido demostrado (1,5,6).

Otros órganos que pueden verse afectados son pulmón, corazón, ojos y sistema nervioso central, manifestándose en este último caso con cambios en la personalidad, demencia, alteraciones de la memoria, mioclonías, oftalmoplejía o nistagmo (1).

En cuanto a los hallazgos analíticos puede haber anemia hipocrómica, linfocitopenia, trombocitosis, aumento de proteína C reactiva, déficit de vitaminas o signos indirectos de malabsorción (7).

Al afectar a diferentes órganos, las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas. Así, es posible encontrar pacientes con enfermedad de Whipple que no presentan clínica digestiva y se han descrito casos en los que las manifestaciones neurológicas o articulares son la única clínica del paciente (1,3,5).

Ante la sospecha de la enfermedad por los hallazgos clínicos y las técnicas de imagen, se debe realizar una biopsia duodenal y/o yeyunal. En el caso de que no existan manifestaciones digestivas sería preciso el estudio del líquido sinovial o incluso fluido cerebroespinal si la afectación del sistema nervioso central es predominante, donde se pueden visualizar mediante estudio cito-histológico los macrófagos rellenos de material PAS positivo, hallazgo compatible con enfermedad de Whipple (2). El estudio ultraestructural también puede demostrar la presencia del bacilo.

Las técnicas moleculares han supuesto un avance en el diagnóstico de la enfermedad. Amplificando el material

genético mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha podido detectar el bacilo en diferentes tejidos (8,9). Posteriormente se ha generado y analizado la secuencia completa del genoma (10). Sin embargo, esta técnica también tiene sus limitaciones ya que a pesar de tener una alta sensibilidad, tiene una menor especificidad debido a que se ha detectado el DNA de la bacteria en la saliva y fluidos gástricos de individuos sin enfermedad de Whipple (1,11).

Raoult y cols. (11,12) consiguieron aislar y cultivar dos especies diferentes del bacilo en laboratorios especializados, lo que ha supuesto un gran avance para el conocimiento de la enfermedad.

Para el tratamiento, uno de los fármacos más usados es trimetoprim-sulfametoxazol, debido a que al atravesar la barrera hematoencefálica permite disminuir el número de recidivas neurológicas (13-15).

La *Giardia* es un protozoo flagelado que se presenta con mayor frecuencia en los países en desarrollo que en los desarrollados. Se caracteriza por tener una variabilidad en su forma de presentación. La mitad de los pacientes son asintomáticos, mientras que en el resto se puede manifestar como un síndrome de malabsorción (diarrea, dolor abdominal, astenia y pérdida de peso entre otros) (16,17). Esta variación en la clínica depende de la virulencia de la especie de *Giardia*, del número de quistes ingeridos, la edad y el estado del sistema inmune del paciente en el momento de la infección (18). De hecho se ha observado una mayor incidencia de infección en los pacientes con hipogammaglobulinemia (18,19).

El diagnóstico se realiza identificando los quistes o trofozoítos de *Giardia* en el examen de las heces. Según algunos autores (16), en aquellos casos en los que persiste la diarrea crónica y el examen de las heces da resultados repetidamente negativos, sería aconsejable realizar un examen histológico duodenal. Respecto al uso de la técnica de PCR para el diagnóstico de *Giardia* hay pocos datos en la literatura y no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas frente al examen de las heces (16). En cuanto al tratamiento uno de los fármacos utilizados es el metronidazol que consigue la remisión de la enfermedad (20).

CASO CLÍNICO

Varón de 60 años, fumador de dos cajetillas de cigarrillos al día, intervenido de hernia inguinal. Acude a la consulta en junio del 2003 por presentar diarrea y molestias abdominales de 5 meses de evolución. Había perdido 9 kg. Dos meses antes fue diagnosticado de infección por *Giardia* y tratado con metronidazol. Refiere dolores articulares desde el año 2000, que afectan a tarsos, rodillas y carpos. Estos síntomas se presentan en forma de brotes de periodicidad mensual y ceden con analgésicos y antiinflamatorios. Le diagnosticaron de artritis migratoria de patrón palindrómico (FR, AAN y HLA B27 negativos).

En la exploración física presentaba mal estado nutricional. La auscultación cardio-pulmonar era normal. Abdomen blando, depresible, no doloroso, con una hernia inguinal y sin adenopatías. En la analítica: VSG a la 1ª hora de 15 mm, proteína C reactiva de 74 mg/L y resto de parámetros normales. La radiografía de tórax no mostraba hallazgos significativos. En el enema opaco se observa un dolicosigma, con algún divertículo aislado. En la ecografía se observó un aumento del calibre de las asas intestinales de vacío izquierdo, así como un aumento del grosor de la pared y de los pliegues entéricos. En las radiografías del tránsito intestinal se vio un engrosamiento difuso de los pliegues duodeno-yeyunales que adoptan un aspecto nodular (Fig. 1). Se realizó una endoscopia digestiva alta en la que se apreciaban tres erosiones aisladas en antro. Asimismo, en segunda porción duodenal la mucosa estaba intensamente hiperémica, edematosa y con un punteado miliar blanquecino-amarillento de distribución parcheada. El estudio histológico reveló en el duodeno pliegues vellosos engrosados cuyo eje de lámina propia estaba poblado por abundantes histiocitos con citoplasma amplio y finamente granular, PAS-positivo y diastasa-resistente. Asimismo era negativo para la tinción de bacterias ácido-alcohol resistentes (Ziehl-Neelsen). Todo ello compatible con enfermedad de Whipple (Fig. 2). Coprocultivo: positivo para *Giardia lamblia*.

Ante estos hallazgos se inició tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol a dosis de 160/800 mg cada 12 horas durante un año y metronidazol 500 mg 3 veces al día durante 10 días. A los dos meses de iniciado el tratamiento han desaparecido la diarrea y las molestias abdominales. Su estado general es bueno habiendo engordado 4 kg. Continúa con dolores articulares, pero de menor intensidad. Cuatro meses más tarde permanecía asintomático, sin artralgias y había engordado 10 kg.

DISCUSIÓN

En algunos estudios se ha sugerido que la enfermedad de Whipple puede desarrollarse en situaciones de inmunodeficiencia, inmunosupresión o en asociación con otras infecciones, entre ellas *Giardia lamblia* (16,21-23) como en nuestro caso.

En el reciente trabajo de Fenollar y cols. (16) hallaron 4 casos de coinfección de enfermedad de Whipple y *Giardia*. Estos autores realizaron un estudio para establecer la prevalencia de giardiasis en 25 pacientes con enfermedad de Whipple, respecto a un grupo control sin evidencia de enfermedad de Whipple. De los 25 casos con enfermedad de Whipple hicieron una investigación de las biopsias duodenales para detectar *Giardia*. En 5 casos las biopsias habían sido obtenidas antes del diagnóstico de enfermedad de Whipple, en 6 pacientes las biopsias se

obtuvieron antes de iniciar el tratamiento de la misma y en el resto una vez que la terapia se había iniciado. Tras analizar sus resultados, encontraron una mayor prevalencia de giardiasis en los pacientes con enfermedad de Whipple que en el grupo control, con una diferencia estadísticamente significativa (16).

Estos autores revisan también los casos de coinfección Whipple-*Giardia* descritos en la literatura. De los 15 casos encontrados, en 13 pacientes se diagnosticó la enfermedad de Whipple por la presencia de macrófagos PAS positivos en la biopsia duodenal y/o yeyunal, en otro caso en la biopsia de una válvula cardiaca y en el último en adenopatías mesentéricas. La infección por *Giardia* fue diagnosticada también con estudio histológico. En los 19 casos encontrados (4 diagnosticados por ellos y 15 hallados en las publicaciones) la clínica predominante fue diarrea, artralgias y pérdida de peso en la mayoría de ellos (16,24-26). Debido a que son pocos los casos descritos de coinfección, no se ha llegado por el momento a una explicación sobre la asociación entre estas dos enfermedades aunque sí se han planteado diferentes hipótesis. Así se ha comprobado una mayor prevalencia de infección por *Giardia* en los pacientes con una hipogammaglobulinemia respecto a individuos inmunocompetentes (18,19). En los pacientes con enfermedad de Whipple también se han detectado alteraciones en el sistema inmune. Particularmente se ha visto afectada la capacidad de los macrófagos y los linfocitos T para ser activados (27). También se ha observado en los macrófagos una reducción en la expresión de CD11b, el cual tiene un papel importante en el procesamiento de antígenos y actúa como facilitador de la fagocitosis (5). Marth y cols. (28,29) han observado que en estos pacientes una reducción en la producción de IL-12 por los monolitos, citoquina importante en la regulación de la respuesta inmune mediada por células. Todas estas alteraciones se traducen en un defecto en la capacidad de fagocitosis y en la degradación intracelular del bacilo (28). Probablemente un defecto en el sistema inmunitario podría favorecer el desarrollo de ambas enfermedades. Por otro lado ambos microorganismos están en hábitats naturales y los dos se han identificado en aguas residuales (3,8,16) aunque no se ha encontrado una fuente común de infección. Hasta el momento no se ha podido demostrar que el desarrollo de una infección permita el origen y la propagación de la otra (16). Debido a que ambas enfermedades presentan diferentes manifestaciones clínicas, ante su sospecha se han de realizar las técnicas necesarias para conseguir un diagnóstico precoz e iniciar un tratamiento.

En la enfermedad de Whipple, gracias a los nuevos descubrimientos, en un futuro se podrá llegar a un mayor conocimiento de su patogénesis, así como diseñar nuevas pruebas diagnósticas, todo lo cual permitirá una comprensión global de la enfermedad.