

Enfermedad de Whipple de manifestación exclusivamente intestinal. Presentación de un caso y actualización bibliográfica

Javier Azúa-Romeo, Carmen Yus, Jorge Alfaro

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

RESUMEN

La enfermedad de Whipple (EW) es una rara enfermedad sistémica que afecta preferentemente al tracto gastrointestinal, causada por la infección de una bacteria, la *Tropheryma whippelii*, que ha podido ser cultivada recientemente. El estudio histológico es el método estándar para el diagnóstico de EW, siendo la característica principal la presencia de macrófagos con inclusiones intracelulares, PAS positivo, en la lámina propia del intestino delgado.

Describimos el caso de una mujer de 44 años que presentaba un cuadro diarreico severo sin manifestaciones extraintestinales, lo que dificultó el diagnóstico que se alcanzó definitivamente tras el estudio histopatológico de biopsias endoscópicas múltiples.

Asimismo, se revisan las últimas teorías epidemiológicas y patogénicas.

Palabras clave: enfermedad de Whipple, duodeno, macrófagos, *Tropheryma whippelii*.

WHIPPLE'S DISEASE RESTRICTED TO INTESTINE. CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

SUMMARY

Whipple's disease (WD) is a rare systemic disease with a tendency to involve the gastrointestinal tract, and is due to the infection by a bacteria named *Tropheryma whippelii*, recently cultured. Histological study is the standard method for diagnosis of WD, the characteristic feature is the presence of macrophages with intracellular inclusions, that react with the periodic acid-Schiff stain, in the lamina propria of the small intestine.

We report a case of a 44 year-old female who displayed an intense diarrhea without systemic manifestations, making difficult the diagnosis, that was definitively achieved by the histopathological study of multiple endoscopic samples.

A review of the recent epidemiologic and pathogenic theories is made.

Key words: Whipple's disease, duodenum, macrophages, *Tropheryma whippelii*.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Whipple (EW) es una enfermedad crónica sistémica con predilección por el aparato digestivo, especialmente el intestino delgado, descrita por vez primera en 1907 por George H. Whipple (1), quien la denominó «lipodistrofia intestinal». Su origen está en la infección por una bacteria recientemente descubierta, la *Tropheryma whippellii* (TW), que hasta el año 2000 no ha podido ser cultivada con éxito (2). La cadena epidemiológica no está completamente aclarada, aunque actualmente se especula con la posibilidad de que se trate de un patógeno ambiental.

Presentamos un caso de EW, en una mujer de 44 años con clínica exclusivamente digestiva, sin sintomatología sistémica acompañante, lo que unido a los recientes avances en el conocimiento de la patogenia y epidemiología de esta entidad nos han estimulado a realizar la presente revisión.

CASO CLÍNICO

Mujer de 44 años de edad que en julio de 2000 presenta un síndrome diarreico con 4-5 deposiciones/día, acuosas, sin clínica concomitante. El número de deposiciones aumenta has-

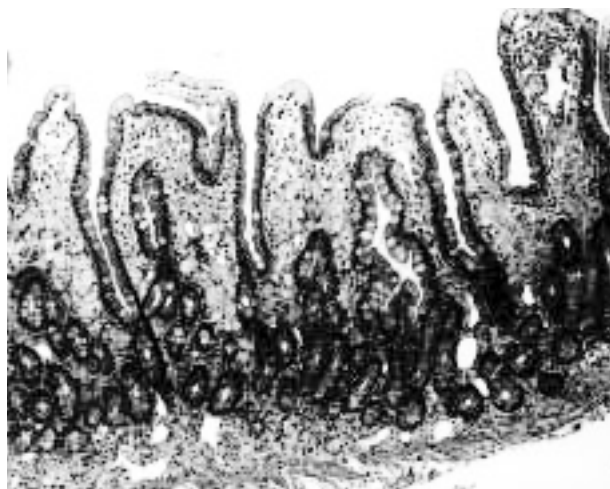


Fig. 1: Biopsia duodenal endoscópica mostrando la lámina propia masivamente infiltrada por macrófagos vacuolados. Tinción de hematoxilina-eosina. Magnificación original x10.

ta 8-12/día durante los siguientes dos meses, acompañado de gran pérdida de peso. En octubre de 2000 requiere ingreso en su Hospital Comarcal por hemorragia digestiva baja. Recibe el alta con el diagnóstico de sospecha de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), si bien la colonoscopia y el informe anatomopatológico no son concluyentes.

En marzo del 2001 es nuevamente ingresada por hematoquecia, observándose en la colonoscopia úlceras aisladas desde sigma hasta colon transverso, de gran tamaño y bordes difusos, intercaladas con mucosa normal. Las biopsias son informadas como EII en fase de actividad leve, sugestivas de colitis ulcerosa. La fibrogastroscopia pone de manifiesto una marcada bulboduodenitis erosiva con sangrado al contacto.

Se inicia tratamiento que no produce mejoría significativa por lo que es remitida a nuestro Hospital en abril de 2001 donde se le practica un nuevo tránsito, así como gastroscopia y colonoscopia con toma de múltiples biopsias.

RESULTADOS

Tránsito: bulbo distensible, edematoso con engrosamiento de pliegues de 1.^a y 2.^a porción duodenales. Pérdida del patrón normal de pliegues a partir de 3.^a porción duodenal apreciándose patrón granular micronodular, desflecamiento, segmentación y fragmentación del contraste en todo el intestino delgado, incluyendo íleon terminal.

Gastroscopia: en duodeno se observa una mucosa blanquecina con pobreza de pliegues, de aspecto cuarteado, no sugestivo de Crohn ni de Enfermedad Celíaca.

Colonoscopia: no se aprecian lesiones mucosas en colon. Íleon terminal con imágenes sugestivas de afectación linfática.

Microscopía óptica (MO): se observa la lámina propia de la mucosa duodenal masivamente ocupada y expandida por macrófagos espumosos de citoplasma claro, microvacuolado y basófilo. Se evidencian espacios claros en la mucosa y submucosa, con aspecto de vacuolas grasas, así como una ensanchamiento y aplanamiento de las vellosidades (fig. 1).

Histoquímica: En la tinción de PAS se objetivan abundantes macrófagos de coloración rojiza, que son resistentes a la digestión por diastasa (fig. 2).

La técnica de Ziehl-Neelsen para la detección de bacilos del género *Mycobacterias* resultó negativa.

Microscopía electrónica: se detectan bacterias tanto extra como intracelulares, éstas últimas se encuentran íntegramente conservadas o en distintos grados de degeneración en el interior de fagosomas. Estos microorganismos corresponden a bacilos de talla uniforme ($0,2 \times 2 \mu\text{m}$) recubiertos por una membrana externa compuesta por tres láminas diferenciadas (fig. 3).

Con el diagnóstico definitivo de *Enfermedad de Whipple* se instauró tratamiento antibiótico con trimetoprim/sulfametoxazol 160mg/800 mg dos veces día vía oral, produciendo una mejoría ostensible de su cuadro.

DISCUSIÓN

En 1907 George Whipple (1) describió una nueva entidad caracterizada por depósitos de grasa en la mucosa intestinal y ganglios mesentéricos. Actualmente se sabe que la EW (3) es una enfermedad infecciosa crónica, muy poco frecuente, que afecta al tracto gastrointestinal preferentemente, y en especial al intestino delgado. Predomina en varones (87%) entre los 30-40 años, sin factores de riesgo ocupacionales.

El análisis filogenético (4) por medio de la amplificación de la secuencia de 16SrDNA con un amplio espectro de Primers bacterianos, reveló que la bacteria pertenece a la familia de los Actinomyces, y tras emplear una secuencia expandida de 16SrRNA se situó al microorganismo entre el género *Cellulomonas* y un raro grupo de actinomyces con un péptidoglicano del grupo B.

Los intentos por cultivar la bacteria han sido infructuosos o no reproducibles por otros laboratorios. En el año 2000 (2) se consiguió un cultivo tras 65 días de incubación, demostrando por PCR que se trataba de la TW.

Dado que las manifestaciones más importantes son las digestivas se asume que la vía oral

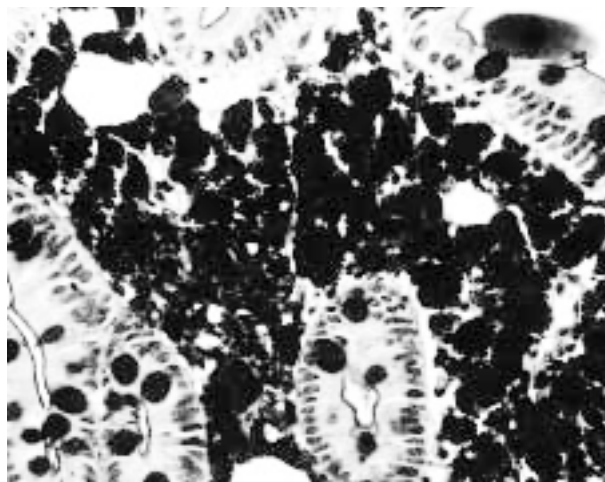


Fig. 2: Macrófagos intensamente PAS positivos. Tinción de PAS (Periodic acid-Schiff), magnificación original x40.

sería la ruta de la infección. Parece que las bacterias atravesarían las células epiteliales desde la luz, cruzando la membrana basal y propiciando una respuesta macrofágica. La bacteria «in vivo» se encuentra más fácilmente fuera de la célula huésped (5), lo que indicaría que se trata de un patógeno extracelular, siendo quizá el microambiente de la lámina propia la clave para obtener un cultivo apropiado.

Clínicamente (6) los primeros síntomas son los articulares, generalmente en forma de poliartalgias migratorias y simétricas sin artritis, y a diferencia de la artritis reumatoide no hay deformidades articulares. En un 13% el debut es en forma de diarrea intensa (más de 8 deposicio-

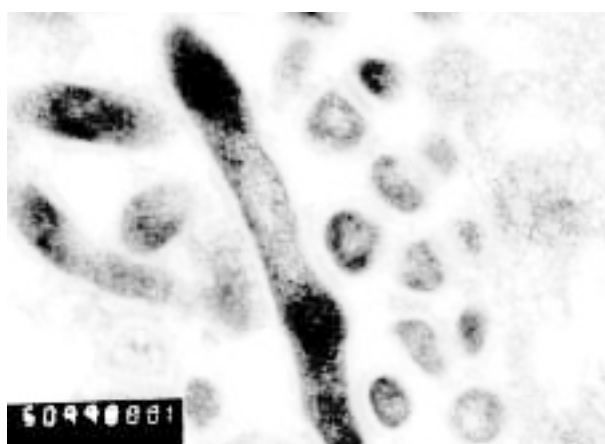


Fig. 3: Bacilos extracelulares con presencia de membrana trilaminar. Tinción de tetraóxido de Osmio. Magnificación original x 100.000.

nes/día) con heces malolientes líquidas. Entre los síntomas clínicos destacan la fiebre, hipotensión, hiperpigmentación y las adenopatías periféricas; los síntomas digestivos derivan del cuadro de malabsorción, observando en el 100% de los casos pérdida de peso, y con menos frecuencia abdomen distendido doloroso.

La afectación neurológica y cardíaca son relativamente frecuentes.

En general el cuadro clínico es polimorfo, con gran cantidad de síntomas extradi digestivos que prácticamente en la totalidad de los casos acompañan al síndrome de malabsorción.

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

En los estudios complementarios es habitual encontrar una anemia leve con ligera leucocitosis, siendo lo más evidente una esteatorrea (93% de casos) con la prueba de la D-xilosa patológica (3).

El diagnóstico se sospecha en primer lugar, con la clínica y la radiología, siendo el método más efectivo la fibrogastroscopia con toma de múltiples biopsias y su posterior estudio histológico.

El tránsito intestinal muestra un engrosamiento de los pliegues intestinales más marcado a nivel de duodeno y yeyuno. Con la gastroendoscopia se ven pliegues engrosados y típicamente cubiertos de gránulos amarillentos, confluentes, entre los cuales aparecen tractos rojizo-hemorrágicos configurando un aspecto en «alfombrilla de pelos» (6)

Los hallazgos microscópicos son típicos (7), observándose una lámina propia masivamente ocupada por macrófagos espumosos de citoplasma claro, microvacuolado y basófilo, que la expanden y pueden llegar a alterar la estructura vellositaria, provocando cierto grado de atrofia vellositaria. Los ganglios mesentéricos suelen mostrar una distorsión arquitectural, con fibrosis, granulomas sarcoideos y macrófagos PAS positivos. Los cambios de la mucosa y de los ganglios se suelen acompañar, con frecuencia, por vacuolas y espacios conteniendo grasa, lo que se debe, aparentemente a una extravasación secundaria a la obstrucción de los vasos linfáticos.

El material Pas positivo, que corresponde a las bacterias fagocitadas, es resistente a la dias-

tasa, y no se tiñe con las técnicas para lípidos o sustancias mucoides.

La microscopía electrónica representa una gran ayuda, si bien no es fundamental, ya que nos muestra los bacilos responsables tanto intracelular como extracelularmente, mostrando una talla uniforme y cubiertos por una membrana trilaminar excepcional en bacterias gram positivas y que algunos estudios han descrito como correspondiente al huesped (5).

En el diagnóstico diferencial histológico deberíamos considerar únicamente la infección por *Mycobacterium avium* intracelular (MAI) por lo tanto ante la presencia de macrófagos en la lámina propia es necesario realizar la técnica de Ziehl-Neelsen que es positiva para el MAI y negativa en la EW, como ha sucedido en nuestro caso. La infección masiva por MAI se ha denominado «Enfermedad Pseudo-Whipple», pero los macrófagos tienen un aspecto totalmente diferente, incluso con la M.O., presentando un citoplasma más denso y eosinófilo y no tan vacuolado. Por otra parte el grado de afectación es mucho más parcheado.

Publicaciones recientes (8) describen la presencia de ADN de TW en muestras de voluntarios sin signos de EW, especulando con la posibilidad de que se trate de un comensal del tracto gastrointestinal normal, a pesar de ello varias series de diferentes Instituciones (9) no han encontrado evidencia de ADN bacteriano en biopsias de control sobre sujetos sanos. Mucho se ha escrito acerca del verdadero reservorio de la Tropheryma, apuntando como posibilidad el entorno natural (environment), de hecho en los últimos estudios (10) realizados sobre plantas de tratamiento de residuos en busca de colonias de microorganismos patógenos para el hombre, se ha encontrado que 25 de 38 eran positivas para TW.

Como conclusión cabría decir que la Enfermedad de Whipple es una infección crónica multisistémica con predilección por el tracto digestivo, provocada por una bacteria del género Actinomyces, la Tropheryma whippeli, que resulta muy difícil de cultivar y cuyo diagnóstico de certeza actualmente se alcanza por medio del estudio histopatológico de biopsias seriadas del tubo digestivo. La microscopía óptica es suficiente para el diagnóstico, pero técnicas como la detec-

ción de ADN bacteriano por PCR y el estudio ultraestructural pueden ser de utilidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Whipple GH. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital 1907; 18: 382-91
2. Raoult D, Birg ML, La Scola B, Fournier PE, Enea M, Lepidi H, Roux V, Piette JC, Vandenesch F, Vital-Durand D, Marrie TJ. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. N Engl J Med 2000 Mar 2; 342(9): 620-5.
3. Ruiz Montes F, Puig Ganau T, Rene Espinet JM, Rubio Caballero M. Whipple's disease: review of the Spanish literature, comparison with the international literature and presentation of a new case. Rev Esp Enferm Apar Dig 1988 Dec; 74(6): 679-85.
4. Wilson KH, Blitchington R, Frothingham R, Wilson JAP. Phylogeny of the Whipple's disease-associated bacterium. Lancet 1991; 338: 474-5
5. Chears WC, Ashworth CT. Electron microscopic study of the intestinal mucosa in Whipple's disease: demonstration of encapsulated bacilliform bodies in the lesion. Gastroenterology 1961; 41: 129-38.
6. Encinas Sotillos A, Cano Lopez JM, Cano Jimenez A, Muro Gonzalez J. Whipple's disease Rev Esp Enferm Apar Dig 1988 May; 73(5 Pt 1): 521-6.
7. Maiwald M, Relman D. Whipple's Disease and Tropheryma whippelii: Secrets Slowly Revealed. Clin Infect Dis 2001 Feb 1; 32(3): 457-63.
8. Dutly F, Hinrikson HP, Seidel T, Morgeneegg S, Altwegg M, Bauerfeind P. Tropheryma whippelii DNA in saliva of patients without Whipple's disease. Infection 2000 Jul-Aug; 28(4): 219-22.
9. Maiwald M, von Herbay A, Persing DH, Mitchell PP, Abdelmalek MF, Thorvilson JN, Fredricks DN, Relman DA. Tropheryma whippelii DNA is rare in the intestinal mucosa of patients without other evidence of Whipple disease. Ann Intern Med 2001 Jan 16; 134(2): 115-9.
10. Maiwald M, Schuhmacher F, Ditton HJ, von Herbay A. Environmental occurrence of the Whipple's disease bacterium (Tropheryma whippelii). Appl Environ Microbiol 1998 Feb; 64(2): 760-2.