



Caso 1-2019:

Enfermedad de Whipple: presentación clínica sin afección articular

Recibido: 00/00/2019

Aceptado: 00/00/2019

¹ Patrick Erak Otárola

² Daniel Murillo Castro

¹ Médico Residente de Psiquiatría, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social, correo electrónico: patrickerakotarola@gmail.com

² Médico Especialista en Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social

Resumen

La enfermedad de Whipple es una enfermedad sistémica, rara, crónica e infecciosa causada por la bacteria *Tropheryma whipplei*, miembro del orden de Actinomycetos.¹ El descubrimiento de la enfermedad de Whipple y su bacteria causante *Tropheryma whipplei*, es un excelente ejemplo de cómo las tecnologías modernas han contribuido al conocimiento médico. Aunque la enfermedad de Whipple fue primero descrita en 1907, el primer cultivo exitoso de *Tropheryma whipplei* se realizó casi un siglo después, en el año 2000.² La enfermedad tiene una edad de presentación principalmente entre 40 y 60 años, con una edad media al inicio de 50 años. La relación hombre a mujer es de aproximadamente 8: 1.3 Para el año 2007, sólo alrededor de 1000 casos habían sido reportados.⁴ Al tener una incidencia excepcionalmente baja, se decide realizar este reporte de caso para concientizar a la comunidad médica lo diversa que puede ser la presentación clínica de la enfermedad.

Abstract

Whipple's disease is a systemic, rare, chronic and infectious disease caused by the bacterium *Tropheryma whipplei*, member of the order of Actinomycetos.¹ The discovery of Whipple's disease and its causative bacterium, *Tropheryma whipplei*, is an excellent example of how modern technologies have contributed to medical knowledge. Although Whipple's disease was first described in 1907, the first successful cultivation of *Tropheryma whipplei* took place almost a century later, in the year 2000.² The disease has an age of presentation mainly between 40 and 60 years, with an average age at the beginning of 50 years. The man to woman ratio is approximately 8: 1.3 By the year 2007, only about 1000 cases have been reported.⁴ Because of the disease's exceptionally low incidence, it was decided to make this case report to make the medical community aware of how diverse the clinical presentation of the disease may be.

Palabras clave

“Diarrea crónica”, “síndrome de malabsorción intestinal”, “enfermedad celíaca”, “insuficiencia pancreática”.

Key words

Chronic diarrhea, intestinal malabsorption syndrome, celiac disease, pancreatic insufficiency.

CARACTERIZACION DEL CASO CLINICO

Paciente femenina de 34 años, caucásica, ama de casa, vecina de Mata Redonda, sin historia de viajes fuera del país en los últimos días previo a su cuadro. Antecedentes personales patológicos con discapacidad intelectual moderada congénita por causa genética no establecida y asmática infrecuente controlada. Antecedentes personales no patológicos niega tabaquismo, etilismo, toxicomanías ni transfusiones sanguíneas previas a este internamiento y sin alergias a medicamentos. Antecedentes quirúrgicos únicamente salpingectomía. Antecedentes ginecoobstétricos, G0P0 con ritmo menstrual irregular y fecha de última regla desconocida. Antecedentes heredo-familiares de hipertensión arterial en ambos padres y diabetes mellitus tipo 2 por parte materna.

La paciente consultó por un cuadro de presentación crónica de aproximadamente 7 meses de evolución de diarrea no sanguinolenta ni con moco, alrededor de 3 a 5 deposiciones por día, asociado a pérdida de aproximadamente 25 kg y en últimos 3 días a su consulta asoció edemas podálicos. Al examen físico presentó facies de adelgazamiento, al momento de la consulta su peso era de 42 kilogramos, campos pulmonares con sibilancias bilaterales además de lesiones hiperpigmentadas en ambos codos y tibiales anteriores bilaterales, redondeadas, de menos de 2 cm de diámetro. En los laboratorios iniciales se documentó anemia normocítica hipocrómica arregenerativa, además de hipalbuminemia 1.1 mg/dL (3.5-4 mg/dL) y déficit de: hierro, vitamina B12 y vitamina D.

Se decidió hospitalizar a la paciente por su mal estado general con diagnóstico de diarrea crónica con síndrome mal-absortivo. Durante su hospitalización, la paciente recibió dos transfusiones sanguíneas. Como parte de su abordaje diagnóstico inicialmente se buscaron causas de tipo infecciosas frecuentes como enfermedad por *Clostridium difficile* con PCR negativo, además de coprocultivo negativo por bacterias y frotis de heces que no evidencia parasitosis intestinal.

Luego se investigó por causas de diarrea secundarias a trastornos de motilidad intestinal acelerado mediante pruebas de función tiroidea la cual fue normal y mediante la realización de un estudio de tránsito gastrointestinal que por el contrario se reportó como: "lento". Posteriormente se continuó con el estudio por una enfermedad de frecuencia en aumento como lo

es la enfermedad celíaca obteniendo anticuerpos antiGliadina IgG y antiTransglutaminasa IgA negativos, y se realizó biopsia de duodeno, pero con el inconveniente que su resultado no es inmediato. Por lo que empíricamente se inició dieta libre de gluten.

En tanto se esperó el resultado de la biopsia, se continuaron otros estudios: US de abdomen donde se documentó textualmente: "cambios edematosos difuso de asas intestinales, probable secundario a hipalbuminemia como primera posibilidad, asociado con ascitis. No se puede descartar sobreinfección, a correlacionar con la clínica."

Por las características de esteatorrea presentada por la paciente, se realizaron #2 test de Sudán los cuales fueron positivos y aunado a una evolución tórpida de la paciente se consideró la posibilidad de diarrea secundaria a insuficiencia pancreática que se respaldó con actividad de Tripsina en heces reportada como mínima, por lo que se decidió iniciar tratamiento con enzimas pancreáticas a dosis bajas de Pancreatina 10.000 unidades cada 8 horas que posteriormente se fueron titulando a la alta hasta alcanzar dosis de Pancreatina 20.000 unidades cada 8 horas.

Además se realizó TAC protocolo páncreas para valorar integridad del páncreas en sí, que se reportó textualmente: "páncreas adelgazado, siendo de forma y atenuación normal, sin focalizaciones sospechosas. Dilatación de asas intestinales sin evidencia de obstrucción que sugiere íleo adinámico."

También se descartaron causas de diarrea tipo medicamentosas mediante vigilancia estricta de la paciente por parte de enfermería y causas psiquiátricas mediante valoración por Psiquiatría, quienes describen a la paciente con pobre sustrato cognitivo como para concretar trastorno de alimentación y recomiendan iniciar Fluoxetina por agresividad y rechazo a ser bañada por personal de enfermería.

La paciente no presentó mejoría con las enzimas pancreáticas ni la dieta libre de gluten y finalmente se obtuvo resultado de biopsia duodenal donde se reporta: "biopsia de mucosa duodenal con la lámina propia llena de macrófagos espumosos que contienen un material PAS positivo (ácido periódico de Schiffs) en forma granular (glicoproteínas), este material es diastasa resistente y negativo para bacilos ácido alcohol resistente. La morfología y pruebas histoquímica sustentan el diagnóstico de Enfermedad de Whipple".

Posterior al diagnóstico histopatológico se realizan una serie de estudios de índole retrospectivo para tratar de determinar otros sistemas afectados, dentro de los cuales se realiza Ecocardiograma documentando: “fracción de eyección 62%, función sistólica y diastólica conservada, sin evidencia de endocarditis e insuficiencia mitral leve No se logra tomar muestra de LCR al no tener laboratorio clínico a nivel nacional que realice PCR por *Tropheryma whipplei*. En cuanto al tratamiento brindado a la paciente, al obtener reporte histopatológico se inició cobertura antibiótica con doxiciclina 100 mg BID VO y cefotaxime 2 g IV TID por 14 días, ante los cuales paciente presentó una mejoría clínica importante disminuyendo la frecuencia de su diarrea, primero disminuyendo el número de deposiciones y luego del todo tan pronto como al tercer día de tratamiento antibiótico y al finalizar la cobertura con cefotaxime por 14 días, la paciente presenta únicamente heces pastosas ya no diarreicas. También se suspendió tratamiento con enzimas pancreáticas y se reinstaura la dieta corriente.

La paciente fue egresada del centro médico con posterior control en servicio de Gastroenterología y Medicina Interna. Su peso de internamiento había sido 42 kg y 6 meses después el peso fue de 66,2 kg, para dar un aumento de 24 kg como respuesta al tratamiento antibiótico y resolución de su cuadro diarreico.

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DEL CASO

La importancia de este caso clínico además de la baja incidencia de la patología, radica en la presentación atípica que la paciente presentó Evidenciado en cuanto a la presentación clínica más reportada en la literatura médica se describe la presencia de artritis no deformante como síntoma más característico de la enfermedad de Whipple y con frecuencia el síntoma inicial.⁵ Cabe destacar que la paciente en ningún momento presentó e inclusive negó artralgiás en todo momento.

Con respecto a otra sintomatología, la enfermedad generalmente evoluciona rápidamente con marcada diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso, pérdida de masa muscular, debilidad, anorexia, disnea, tos, cefalea, fiebre y síntomas de anemia y deficiencias de vitaminas.⁵ De los cuales, la paciente efectivamente presento en su totalidad.

También puede haber presencia de endocarditis con cultivos negativos, que fue valorado en el caso de la paciente. Un factor determinante en este caso clínico sin lugar a dudas es la discapacidad intelectual de fondo de la paciente por condiciones genéticas no documentadas lo cual dificultó el documentar gran parte de la historia clínica de la paciente además de la afección neurológica que pudiese haber presentado la paciente como parte del cuadro clínico. Específicamente en estos pacientes se ha descrito que pueden presentar trastornos mentales (incluida la demencia) y signos neurológicos (ataxia cerebelosa, miorritmia oculomasticatoria, oculo-myorritmia facial-esquelética, y otros).⁵

Respecto a la respuesta clínica presentada por la paciente con cobertura antibiótica cabe destacar que la paciente fue cubierta con dos antibióticos que presentan nivel de evidencia de efectividad como lo son cefotaxime y doxiciclina.⁶

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Whipple es una enfermedad sistémica infecciosa crónica en la cual la presencia de artralgiás/artritis suele estar presente incluso como síntoma inicial. Sin embargo evidenciado por este caso clínico no necesariamente se encuentra presenta en la totalidad de los casos. Las manifestaciones clínicas extra gastrointestinales son múltiples por lo cual se debe de considerar este diagnóstico en pacientes que cumplen varios de estos síntomas (diarrea crónica, síndromes de malabsorción, pérdida de peso, tos crónica). En este caso la paciente presento 7 meses de evolución y nunca había sido referida por su diarrea a un especialista ni tampoco se le había indicado ningún estudio de gabinete, fue hasta de llego en un estado muy avanzado y requirió hospitalización que se realizaron, los estudios.

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico y cambios histopatológicos en intestino delgado revelando la presencia de macrófagos espumosos que contienen material ácido-Schiff- (PAS) positivo (Imagen 1, Imagen 2 e Imagen 3). En este caso realizar la gastroscopia (Imagen 4 e Imagen 5) con biopsia inclusive buscando un diagnóstico más frecuente como la enfermedad celiaca, fue lo que evidenció el diagnóstico.

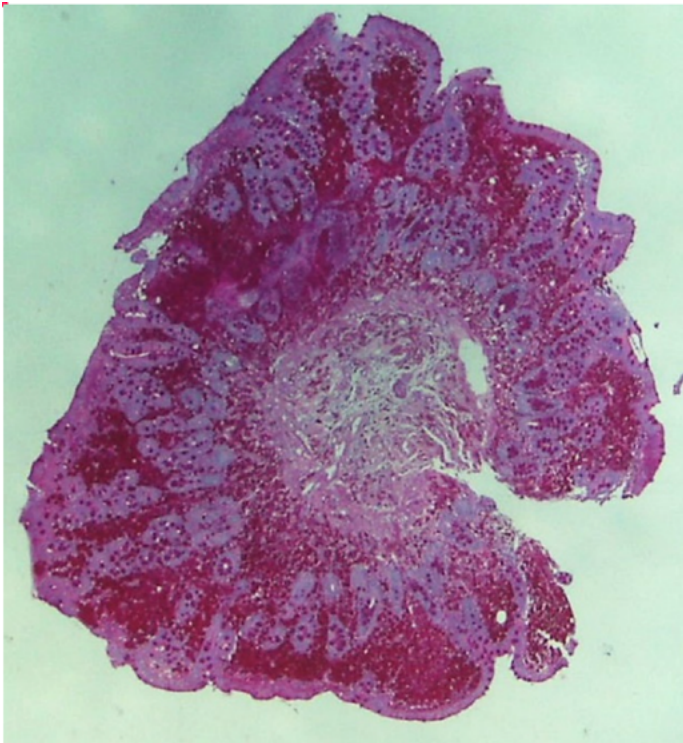


IMAGEN 1. Biopsia 1. Resolución 4x. Presencia de macrófagos espumosos que contienen material positivo de ácido peryódico de Schiff más diastasa.

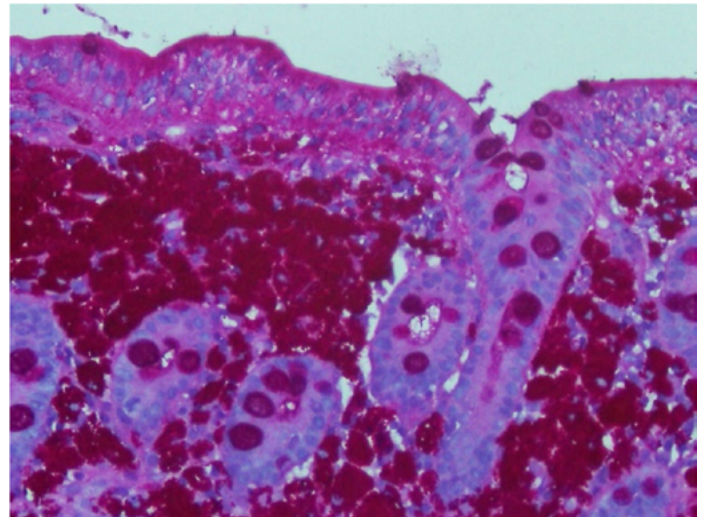


IMAGEN 3. Biopsia 1. Resolución 40x. Presencia de macrófagos espumosos que contienen material positivo de ácido peryódico de Schiff más diastasa.

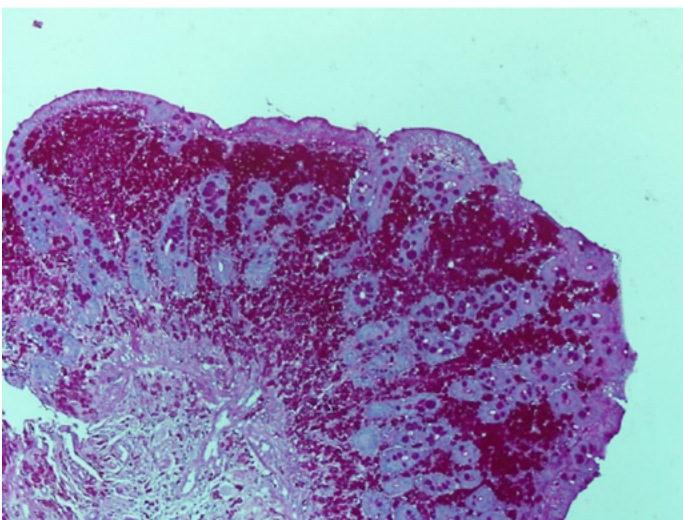


IMAGEN 2. Biopsia 1. Resolución 10x. Presencia de macrófagos espumosos que contienen material positivo de ácido peryódico de Schiff más diastasa.



IMAGEN 4. Imagen de gastroscopía de paciente colonizada por *Tropheryma whipplei*

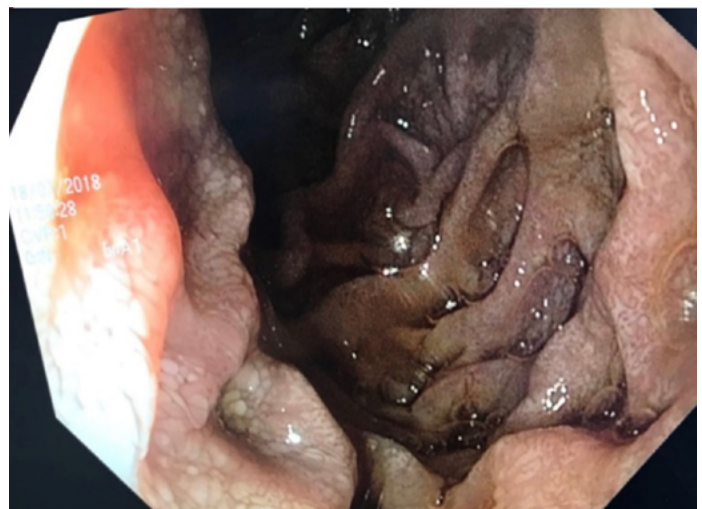


IMAGEN 5. Imagen de gastroscopia de paciente colonizada por *Tropheryma. whipplei*.

Como la mayoría de las enfermedades de tipo infeccioso, entre más temprano se realice su diagnóstico y se brinde una cobertura antibiótica apropiada, mejor será la respuesta. En el caso de la enfermedad de Whipple, la cobertura antibiótica largo plazo, de hasta un año puede proporcionar un resultado favorable en la mayoría de los casos. Sin embargo, estos pacientes deben de continuar en control de por vida con incluso nuevas gastroscopias periódicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. la Scola B Fenollar F Fournier M. Altwegg M. N. Mallet D. Raoult. Description of *Tropheryma whipplei* gen. nov., sp. nov., *The Whipple's disease bacillus*. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. 2001, vol. 51, no. 4: 1471–1479.
2. Fenollar F Puéchal X Didier Raoult D. *Whipple's Disease*. The New England Journal of Medicine. O 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. 2007, 1907(18); 382-91
3. Fantry G Fantry L James S. *Chronic infections of the small intestine*. Textbook of Gastroenterology, T. Yamada, Ed., Willey-Blackwell, Chichester, 2009;1225–1244
4. Dobbins WO III. *Whipple's disease*. Springfield, IL: Thomas, 1987
5. Apstein and T. *Schneider*. Whipple's disease. 2013 [Consultado el 6 Jun 2019]. Disponible: <http://www.uptodate.com/>.
6. Marth T. Figure 4. *Diagnostic and therapeutic algorithm in patients with prior TNFI therapy*. Systematic review: Whipple's disease (*Tropheryma whipplei* infection) and its unmasking by tumour necrosis factor inhibitors. Aliment Pharmacology Therapy. 2015;(41): 709–724

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existió ningún conflicto de interés en el presente reporte.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Ernesto Jiménez, servicio de Patología, Hospital San Juan de Dios

Dra. Roxana Chin, servicio de Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios

Dr. Marlon Rojas, servicio de Gastroenterología, Hospital San Juan de Dios