

Miguel Montejo<sup>1</sup>  
Josune Goikoetxea<sup>1</sup>  
Alessandra Mularoni<sup>1</sup>  
María José Blanco<sup>1</sup>  
Ayman Gaafar<sup>2</sup>  
María Victoria Boado<sup>3</sup>  
Mercedes Marín<sup>4</sup>  
Jose Ignacio Aramendi<sup>5</sup>  
por el Grupo GAMES

# Endocarditis infecciosa por *Tropheryma whippelii*: a propósito de 3 casos

<sup>1</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España

<sup>2</sup>Anatomía Patológica, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España

<sup>3</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España

<sup>4</sup>Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

<sup>5</sup>Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España

Sr. Editor: la enfermedad de Whipple es una infección bacteriana poco común causada por *Tropheryma whippelii*. Afecta preferentemente a varones de mediana edad y clínicamente se comporta como una enfermedad crónica sistémica que se manifiesta en la mayoría de los casos con sintomatología gastrointestinal y/o articular. La endocarditis por *T. whippelii* es una complicación poco frecuente pero que hay que incluir en el diagnóstico diferencial de las endocarditis con hemocultivo negativo. La realización sistemática de la PCR universal del gen 16S rARN asociada a secuenciación (PCR 16SrARN) en tejido valvular está aumentando el porcentaje de pacientes diagnosticados de esta complicación<sup>1,2</sup>. En relación con ello describimos tres pacientes con endocarditis infecciosa causada por *T. whippelii* que hemos observado en los últimos años y que fueron diagnosticados mediante dicha prueba molecular.

**CASO 1.** Varón de 62 años ingresado en julio de 2009 en la Unidad Coronaria de nuestro centro por shock cardiogénico en edema agudo de pulmón y precisando ventilación mecánica. El paciente refería pérdida de 20 kg de peso en los tres meses previos al ingreso y en las 2 últimas semanas síntomas de insuficiencia cardíaca progresiva. No presentó fiebre. En 1995 había sido diagnosticado de insuficiencia aórtica moderada y ese mismo año fue estudiado por presentar fiebre y artralgias migratorias sin llegarse a ningún diagnóstico. En el año 2008 fue diagnosticado de endocarditis infecciosa con hemocultivos negativos, complicada con insuficiencia cardíaca. Se le practicó sustitución de las válvulas aórtica y mitral por prótesis biológica. No se hizo PCR en el tejido valvular. En un ecocardiograma transtorácico realizado cinco meses después se objetivó una función normal de la prótesis mitral y una estenosis moderada de la prótesis aórtica, moderada hipertensión pulmonar y una fracción de eyección del 65%. En la exploración física al ingreso destacaba un paciente con signos de delgadez importante, crepitantes pulmonares bilaterales, soplo cardíaco panfocal II/

IV y edemas maleolares. La analítica mostró una hemoglobina de 8.5 g/dl, leucocitos 14.400/mm<sup>3</sup> (90% de polimorfonucleares) y VSG de 116 mm/hora. La radiografía de tórax presentaba signos de insuficiencia cardíaca izquierda y un ecocardiograma transefágico mostró insuficiencia aórtica y mitral severas, debida en esta última a rotura de valvas, sin signos de vegetaciones o abscesos. En la intervención practicada urgente se observó rotura de ambas bioprótesis con prolapso de las valvas realizándose sustitución de válvulas mitral y aórtica, junto con valvuloplastia de válvula tricuspídea. El examen patológico de las válvulas mostró necrosis sin vegetaciones y macrófagos PAS positivo. El paciente fue dado de alta a su domicilio 14 días después de la intervención. Siete días después se nos informó del resultado positivo de la PCR 16SrARN 1, identificando la presencia de ADN de *T. whippelii* en el tejido valvular. Los resultados se confirmaron por PCR específica en tiempo real para *T. whippelii* por el Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Gregorio Marañón, Madrid. El paciente recibió tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol 160/800 mg dos veces al día durante 12 meses. Tres años y medio después se encuentra asintomático y con ganancia ponderal de 12 Kg.

**CASO 2.** Varón de 64 años con hipertensión arterial, diagnosticado en el año 2005 de insuficiencia mitral severa. En mayo de 2008 ingresó en otro hospital por un accidente cerebrovascular cardioembólico con recuperación sin secuelas y desde entonces recibía anticoagulación oral. En febrero de 2010 ingresó en nuestro centro al objetivarse en un ecocardiograma transtorácico de control múltiples imágenes compatibles con vegetaciones en la válvula aórtica con insuficiencia aórtica severa y prolapso de la válvula mitral con así mismo múltiples imágenes de vegetaciones. El paciente estaba asintomático, y lo único destacable que refería era un absceso dental 3 meses antes, con fiebre y escalofríos por lo que recibió tratamiento antibiótico previo a la extracción de varias piezas dentales. La exploración física era normal, excepto la presencia de un soplo sistólico grado IV/VI. La analítica de sangre fue normal excepto una tasa de leucocitos de 8.900/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 10.7 g/dl, VSG 78 mm/1 h y PCR 2,8 mg/dl. La radiografía de tórax presentaba signos de insuficiencia ventricular. Un ecocardiograma transefágico mostró múltiples imágenes de vegetaciones en válvula aórtica con insuficiencia

Correspondencia:  
Miguel Montejo Baranda.  
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Cruces. Plaza Cruces s/n,  
48903 Barakaldo, Bizkaia, España.  
Teléfono: 946006000 ext. 2330.  
E-mail: josemiguel.montejobaranda@osakidetza.net.

aórtica severa e imágenes sugestivas de verrugas en la válvula mitral con prolapso del velo posterior, condicionando una insuficiencia mitral severa. El ventrículo izquierdo estaba dilatado con fracción de eyección conservada. La tomografía axial computarizada (TAC) tóracoabdominal fue normal. Tras la extracción de hemocultivos, se inició tratamiento con penicilina y gentamicina por sospecha de endocarditis infecciosa estreptocócica. El paciente permaneció afebril, hemodinámicamente estable y sin síntomas de fallo cardíaco. Los hemocultivos y serologías frente a *Coxiella Burnetti*, *Brucella* spp., *Bartonella* spp. y *Mycoplasma pneumoniae* fueron negativas. El paciente fue intervenido para recambio con prótesis mecánica de ambas válvulas. Los cultivos de las válvulas fueron negativos. La PCR 16SrARN<sup>1</sup> fue positiva para *T. whipplei* (Servicio Clínico de Microbiología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid), confirmándose este resultado por PCR específica a tiempo real<sup>2</sup>. El estudio patológico mostró presencia de vegetaciones y macrófagos con cocobacilos intracitoplasmáticos PAS positivo compatible con infección por *T. whipplei*. Al paciente se le administró trimetoprim-sulfametoxazol 160/800 mg dos veces al día durante 1 año, con buena tolerancia y evolución clínica favorable. Actualmente lleva dos años asintomático.

**CASO 3.** Varón de 62 años que ingresa en febrero de 2012 por disnea de esfuerzo de 1 semana de evolución con empeoramiento en las últimas horas hasta hacerse de reposo. Presentaba antecedentes de hipertensión arterial, hipercolesterolemia, episodio de pericarditis aguda en el año 1999 y episodio de isquemia en pierna izquierda en el año 2009 que precisó anticoagulación oral. En la exploración física presentaba plétora yugular y crepitantes en ambos campos pulmonares. En la analítica destacaba una cifra de leucocitos de 13.800/mm<sup>3</sup> con 8.600/mm<sup>3</sup> neutrófilos y proteína C reactiva de 2,3 mg/dl. El patrón de la radiografía de tórax era sugestivo de edema agudo de pulmón. Practicado un ecocardiograma transesofágico, se observó una válvula aórtica de aspecto congénito, de morfología displásica con velo no coronario de gran tamaño e hipoplasia de velo coronario izquierdo compatible con insuficiencia aórtica severa por defecto de coaptación. La válvula mitral presentaba una imagen de cuerdas tendinosas rotas con prolapso e insuficiencia mitral severa. El ventrículo izquierdo estaba dilatado con función sistólica conservada. En la coronariografía se objetivó la presencia de ateromatosis coronaria con afectación moderada de un vaso secundario, y la TAC toracoabdominal fue normal. Los hemocultivos fueron negativos. Instaurado tratamiento médico el paciente evolucionó favorablemente, siendo dado de alta con diagnóstico de insuficiencia aórtica severa displásica e insuficiencia mitral severa y programado para intervención quirúrgica. Cuatro meses después fue sometido a cirugía, observándose en el intraoperatorio pericarditis de aspecto antiguo con adherencias, la válvula aórtica con una verruga antigua que había perforado el velo coronario derecho y la válvula mitral con rotura de cuerdas en velo anterior y con otra verruga antigua. Se practicó sustitución de la válvula aórtica con prótesis mecánica y reparación de la válvula mitral con colocación de anillo, evolucionando el paciente sin complicaciones. En la válvula aórtica

la PCR 16SrARN fué positiva para *T. whipplei* (Servicio Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid) y en el examen patológico se objetivó tejido fibrocolagenizado con abundantes depósitos de fibrina, numerosos macrófagos y presencia de polimorfonucleares, siendo la tinción de PAS negativa. El paciente se trató con trimetoprim-sulfametoxazol 160/800 mg 2 veces al día durante 1 año con buena tolerancia y evolución y en la actualidad lleva un año asintomático.

La enfermedad de Whipple clásica esta caracterizada por diarrea, pérdida de peso, artralgias, dolor abdominal y linfadenopatía generalizada. Las manifestaciones gastrointestinales y la afectación articular son las más frecuentes, siendo observadas en más del 70% de los pacientes al diagnóstico<sup>3-5</sup>. Las manifestaciones neurológicas se observan en un 10-40% de todos los pacientes<sup>6</sup>. *T. whipplei* puede ser el agente etiológico de la endocarditis con cultivos negativos. La infección es lentamente progresiva, similar a la endocarditis causada por *C. burnetii* y *Bartonella* spp.<sup>6,7</sup>. La endocarditis infecciosa por *T. whipplei* se presenta especialmente en hombres de edad media, afectando a válvulas nativas y con preferencia por válvula aórtica<sup>4</sup>. Solo una minoría de pacientes han tenido previamente enfermedad valvular y en la literatura hay pocos casos de afectación de válvula protésica<sup>8-10</sup>. Otras manifestaciones de la enfermedad de Whipple están con frecuencia ausentes en los pacientes con endocarditis<sup>6,11-14</sup>. En una publicación reciente de una serie de 16 pacientes con endocarditis por Whipple solo uno presentó diarrea, mientras que las artralgias y la artritis fueron los síntomas que más frecuentemente precedían a la endocarditis. Solo el 25% de los pacientes se presentó con fiebre<sup>4</sup>. El diagnóstico es difícil debido a que los signos clínicos sugestivos de infección son raros. El cuadro clínico de endocarditis por *T. whipplei* corresponde a afectación cardiovascular con insuficiencia cardíaca aguda que ocurre sin fiebre o enfermedad valvular previa, no siendo los criterios de Duke de ayuda en este contexto<sup>4,5</sup>. Por lo tanto dado que no hay sintomatología específica, la enfermedad de Whipple presenta un diagnóstico difícil debido a la dificultad de detectar *T. whipplei* mediante cultivos convencionales. La enfermedad de Whipple es un ejemplo de como las nuevas técnicas diagnósticas han contribuido al conocimiento médico. La tinción PAS y la identificación de *T. whipplei* por microscopía electrónica, o su DNA por PCR específica, puede ser útil en biopsia duodenal o en válvula cardíaca. El uso rutinario de PCR 16SrARN para estudiar el tejido valvular para endocarditis infecciosa con cultivos negativos, podría ayudarnos para el diagnóstico de otros microorganismo no cubiertos con terapia empírica convencional<sup>15-17</sup>. Aun así, es importante considerar que la PCR es propensa a la contaminación, y los resultados falsos positivos pueden ser excluidos usando controles PCR negativos y con buenos procedimientos. Cada resultado positivo debería ser confirmado con una segunda PCR específica. De acuerdo con otros autores, creemos que un resultado de PCR específica o universal positivo para un microorganismo en una válvula cardíaca debería ser tomado en cuenta en el diagnóstico de acuerdo a los criterios clínicos<sup>11,18</sup>. El tratamiento de endocarditis por *T. whipplei*

no ha sido estandarizado, aunque la mayoría de los pacientes con enfermedad por Whipple son tratados con cotrimoxazol, ceftriaxona o doxiciclina entre 6 meses y 1 año. Algunos autores recomiendan la combinación de doxiciclina (200 mg/día) e hidroxicloroquina (200 mg/3 veces al día), lo cual ha mostrado ser bactericida para *T. whipplei* "in vitro", en pacientes que no tienen afectación neurológica<sup>6</sup>.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses ni fuentes de financiación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Marín M, Muñoz P, Sánchez M, del Rosal M, Alcalá L, Rodríguez-Créixems M, Bouza E; Group for the Management of Infective Endocarditis of the Gregorio Marañón Hospital. Molecular diagnosis of infective endocarditis by real-time broad-range polymerase chain reaction (PCR) and sequencing directly from heart valve tissue. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:195-202.
2. Raoult D, Fenollar F, Birg M-L. Culture of *T. whipplei* from the stool of a patient with Whipple's disease. *N Engl J Med* 2006; 355:1503-5.
3. Marth T, Raoult D. Whipple's disease. *Lancet* 2003; 361:239-46.
4. Lagier JC, Lepidi H, Raoult D, Fenollar F. Systemic *Tropheryma whipplei*: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89:337-45.
5. Desnues B, Al Moussawi K, Fenollar F. New insights into Whipple's disease and *Tropheryma whipplei* infections. *Microbes Infect* 2010;12:1102-10.
6. Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, Marth T, Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8(3):179-90.
7. Fenollar F, Puechal X, Raoult D. Whipple's Disease. *N Engl J Med* 2007; 356:55-66.
8. Ratliff NB, McMahon JT, Naab JT, Cosgrove DM. Whipple's disease in the porcine leaflets of a Carpentier-Edwards prosthetic mitral valve. *N Engl J Med* 1984; 311:902-3.
9. Dreier J, Szabados F, von Herbay A, Kroger T, Kleesiek K. *Tropheryma whipplei* Infection of an Acellular Porcine Heart Valve Bioprosthesis in a Patient Who Did Not Have Intestinal Whipple's Disease. *J Clin Microbiol* 2004; 42:4487-92.
10. Geissdörfer W, Wittmann I, Rölinghoff M, Schoerner C, Bogdan C. Detection of a new 16S-23S rRNA spacer sequence variant (type 7) of *Tropheryma whippelii* in a patient with prosthetic aortic valve endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:762-3.
11. Marín M, Muñoz P, Sánchez M, del Rosal M, Rodríguez-Créixems M, Bouza E; Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa del Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain. *Tropheryma whipplei* infective endocarditis as the only manifestation of Whipple's disease. *J Clin Microbiol* 2007; 45:2078-81.
12. Smith MA. Whipple endocarditis without gastrointestinal disease. *Ann Intern Med* 2000; 132:595.
13. Houpiakian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:162-73.
14. West D, Hutcheon S, Kain R, Reid T, Walton S, Buchan K. Whipple's endocarditis. *J R Soc Med* 2005; 98:362-4.
15. Goldenberger D, Kunzli A, Vogt P, Zbinden R, Altwegg M. Molecular diagnosis of bacterial endocarditis by broad-range PCR amplification and direct sequencing. *J Clin Microbiol* 1997; 35:2733-9.
16. Relman DA. PCR-based detection of the uncultured bacillus of Whipple's disease. In: Persing DH, Smith TF, Tenover FC, White TJ, eds. *Diagnostic molecular microbiology: principles and applications*. American Society of Microbiology, Washington, DC, 1993:496-500.
17. Gauduchon V, Chalabreysse L, Etienne J, Célard M, Benito Y, Lepidi H, et al. Molecular diagnosis of infective endocarditis by PCR amplification and direct sequencing of DNA from valve tissue. *J Clin Microbiol* 2003; 41:763-6.
18. Bosshard PP, Kronenberg A, Zbinden R, Ruef C, Bottger EC, Altwegg M. Etiologic diagnosis of infective endocarditis by broad-range polymerase chain reaction: a 3 year experience. *Clin Infect Dis* 2003; 37:167-72.