

Carta al Director

Domingo Fernández Vecilla^{1,2}
Estibaliz Ugalde Zárrega^{1,2}
Alexandre Tarín Nieto³
José Luis Díaz de Tuesta del Arco^{1,2}

Enfermedad de Whipple con presentación múltiple en paciente reumatológico. Caso y revisión de la literatura

¹Clinical Microbiology and Parasitology Service. Basurto University Hospital. Bilbao (Vizcaya). Spain

²Biocruces Bizkaia Health Research Institute. Barakaldo (Vizcaya). Spain.

³Pathological Anatomy Service. Basurto University Hospital. Bilbao (Vizcaya). Spain

Article history

Received: 28 July 2022; Revision Requested: 16 August 2022; Revision Received: 17 October 2022; Accepted: 3 November 2022; Published: 2 January 2023

Estimado Editor:

Paciente de 62 años que presentaba, como antecedentes de interés, insuficiencia aórtica y mitral moderada con pericarditis constrictiva, EPOC, prostatectomía radical 8 años antes por adenocarcinoma de próstata con dos recidivas, así como diarreas intermitentes desde hacía 4 años. Además, el paciente presentaba una poliartritis seronegativa (afectación bilateral de las articulaciones de muñecas, dedos y tobillos con dolor y tumefacción, así como coxalgia bilateral de predominio nocturno y derrame articular en ambas rodillas) de origen incierto desde hacía 9 años (FR, anti-CCP; ANA y HLA B27 negativos) habiendo recibido sucesivas terapias con corticoides, además de distintos inmunosupresores como metotrexato o salazopirina, y tratamientos biológicos como rituximab o baricitinib. Tras intolerancia o fracaso de los mismos, actualmente estaba siendo tratado con leflunomida (10mg/día), anakinra (100 mg/día) y prednisona (10 mg/día).

Acude por cuadro de aumento progresivo de fiebre (> 38°C), disnea de moderados esfuerzos y diarrea acuosa. En analítica de sangre destacaban una proteína C reactiva de 190 mg/dL, 12530 leucocitos/ μ L, 10710 neutrófilos y 10,2 g/dL de hemoglobina (anemia ya conocida desde hace 4 años). Fue dado de alta 3 días antes por cuadro de disnea y fiebre (> 37,5°C) asociado a derrame pleural derecho, por el que recibió en un primer momento tratamiento por vía IV con levofloxacino (500 mg/24 h) y metilprednisolona (40 mg/12 h) durante 5 días, seguido de meropenem IV (1 g/8 h durante 7 días) por nuevo pico febril. En tomografía computarizada se observó una adenopatía paratraqueal y otra infracarinal derecha ambas de 13 mm. Se intentó realizar toracocentesis guiada por ecografía visualizando mínimo derrame pleural derecho sin poder obtener débito. El estudio microbiológico realizado durante el ingreso

consistente en urocultivo, hemocultivo (cuatro tandas), cultivo de esputo, quantiferon, antigenuria frente a *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella* spp. en orina y PCR de SARS-CoV-2, virus respiratorio sincitial y virus Influenza A/B resultó negativo. También se realizó ecocardiograma transtorácico y transesofágico que confirmaron insuficiencia aórtica y mitral ya conocidas, sin estigmas de endocarditis, así como PET-TC con 18-FDG en el que no se observó aumento de actividad metabólica en las válvulas cardíacas.

Se instauró tratamiento antibiótico mediante meropenem y linezolid IV (1 g/8 h y 600 mg/12 h, respectivamente) pero, a pesar de ello, el paciente continúa con fiebre. La falta de un diagnóstico que explique un cuadro clínico de tantos años de evolución hace sospechar enfermedad de Whipple. Se realizó PCR para la detección de *Tropheryma whipplei* (RealCycler®, Progenie Molecular, Valencia, España) en muestra de sangre total en la plataforma T-Cor 8® (Tetracore, Maryland, EE. UU) con resultado positivo (valores de Ct de 33.9). También se solicitó en muestra de heces y saliva, aunque fue negativa en ambas. En la muestra de heces, además, se realizaron los paneles de PCR "Enteric bacterial" y "Enteric Viral" del sistema BD Max® (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) con resultado negativo.

Para confirmar el diagnóstico se realizó gastroscopia en la que se observó un punteado blanquecino en bulbo duodenal compatible con linfangiectasias (figura 1A) y se envió muestra de biopsia para detección de *T. whipplei* mediante PCR, así como una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenida tras punción lumbar (líquido claro, con 300 hematías y 3 leucocitos por μ L, 51 mg/dL de glucosa y 38 mg/dL de proteínas) siendo el resultado positivo en ambas (valores de Ct de 34.9 y 31.5, respectivamente). Finalmente, tras realizar biopsia de aguja gruesa de una de las adenopatías previamente conocidas (figura 1B) se mandó muestra a anatomía patológica para estudio histológico. En ella se describieron granulomas constituidos por agrupaciones de histiocitos espumosos (figura 2A-C) y que mediante la técnica de PAS-Diastasa se tiñeron en su interior de forma gra-

Correspondence:
Domingo Fernández Vecilla,
Clinical Microbiology and Parasitology.
Hospital Universitario de Basurto. Avenida Montevideo nº18, Gurtubay pavilion, 3rd floor.
Postal code: 48013, Bilbao (Basque country). Spain.
E-mail: domingofvec@gmail.com

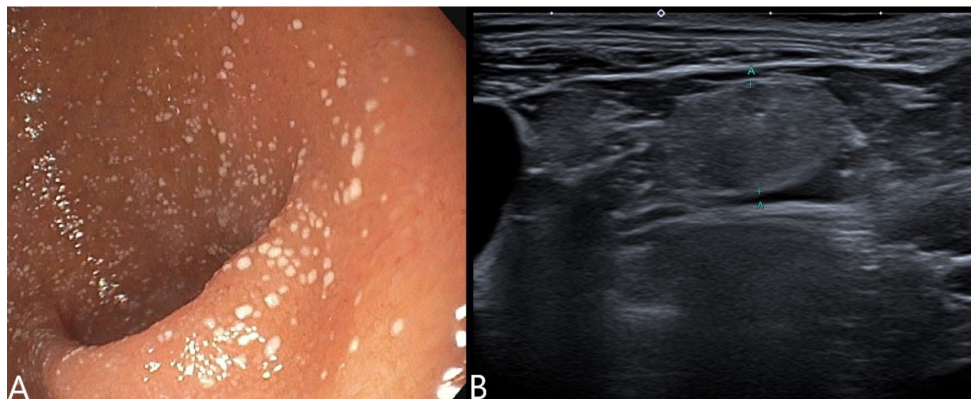


Figura 1 | **A:** Bulbo duodenal con punteado blanquecino sugestivo de linfangiectasias. Segunda porción duodenal con menos punteado blanquecino del mismo aspecto. Se toman biopsias para realizar PCR de *T. whipplei* que resultó también positiva.
B: Se realiza ecografía de la región supraclavicular izquierda donde se identifican varias adenopatías de aspecto hiperecogénico de hasta 10 mm en eje corto. Con control ecográfico se realizó biopsia y enviamos muestras a anatomía patológica y al laboratorio de microbiología.

nular, compatible con EW. Además, se recuperó una muestra de biopsia duodenal realizada 3 años antes por estudio de anemia ferropénica en la que la tinción PAS-Diastasa fue negativa (figura 2D), de modo que la afectación duodenal probablemente se produjese en el transcurso de esos 3 años. La PCR de la muestra de biopsia de adenopatía resultó negativa, aunque esto pudo deberse a la poca cantidad de muestra procesada. El paciente completó 4 semanas de antibiótico IV con ceftriaxona 2 g/24 h y posteriormente comenzó con trimetoprim/sulfametoxazol 160 mg/800 mg cada 12 h, pauta que finalizará 1 año después, siendo reevaluado periódicamente (a los 6 y 12 meses) en consulta de enfermedades infecciosas mediante PCR en muestra de biopsia duodenal y sangre.

Durante las semanas posteriores, el paciente continuó con fiebre intermitente que requirió ingreso para control, y tras revisar la bibliografía fue considerado un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) al coincidir con el inicio del tratamiento antibiótico. Fue tratado con dosis bajas de corticoides durante dos semanas sin otras complicaciones. Durante todo el seguimiento, el paciente no presentó en ningún momento clínica neurológica.

La enfermedad de Whipple fue descrita por primera vez en 1907, aunque no fue hasta 1952, al observar mejoría tras el tratamiento antibiótico de pacientes afectados, cuando se postuló que su causante podría ser una bacteria, *T. whipplei*. Se trata de un bacilo grampositivo intracelular de crecimiento lento, que se clasifica dentro del grupo Actinomyces y que puede estar presente en aguas residuales y materia fecal [1, 2].

Diferentes estudios muestran variabilidad en los datos de incidencia, condicionados por el número de casos en los que existe una sospecha clínica y el número de muestras en las que

se solicita PCR frente a *T. whipplei*. Parece afectar principalmente a varones de raza caucásica y con edades comprendidas entre 40-75 años [3, 4]. Por otro lado, mediante screening por PCR en muestras de heces y saliva, se estima una prevalencia de portadores sanos en la población general de 1,5-7% y 0,2-1,5% respectivamente [4].

La presentación clínica de la infección causada por *T. whipplei* puede ser muy variable, aunque se puede dividir en infecciones agudas, infecciones crónicas localizadas o EW clásica. La presentación clásica consiste en pacientes con artritis/artralgias intermitentes y/o problemas digestivos crónicos como diarrea, pérdida de peso o malabsorción [5]. Los síntomas se pueden desarrollar en tres fases. Una primera fase en la que destacan fiebre y artritis/artralgias, que puede aparecer muchos años antes del diagnóstico de la enfermedad, siendo diagnosticada erróneamente como enfermedad reumática [6]. En esta primera fase es importante que los médicos sospechen una EW enmascarada siempre que los síntomas articulares de un paciente mejoren al tratar infecciones bacterianas no relacionadas [6]. Una fase intermedia donde suelen aparecer los síntomas gastrointestinales con afectación de duodeno, yeyuno e ileon, expresándose en forma de diarrea, dolor abdominal, esteatorrea, pérdida de peso o malabsorción [3]. La mayoría de los diagnósticos parecen ocurrir cuando uno o más de estos síntomas están presentes. Una fase tardía en la que se puede ver afectado cualquier otro órgano, que con mayor probabilidad serán los ojos, corazón o sistema nervioso central (SNC) [3, 5, 7]. Otros síntomas que pueden aparecer a lo largo de la evolución de la enfermedad son linfadenopatías, hiperpigmentación o derrame pleural [8]. En nuestro caso, el resultado positivo de PCR en LCR puede significar diseminación hacia el SNC, sin embargo, el paciente no presentó en ningún mo-

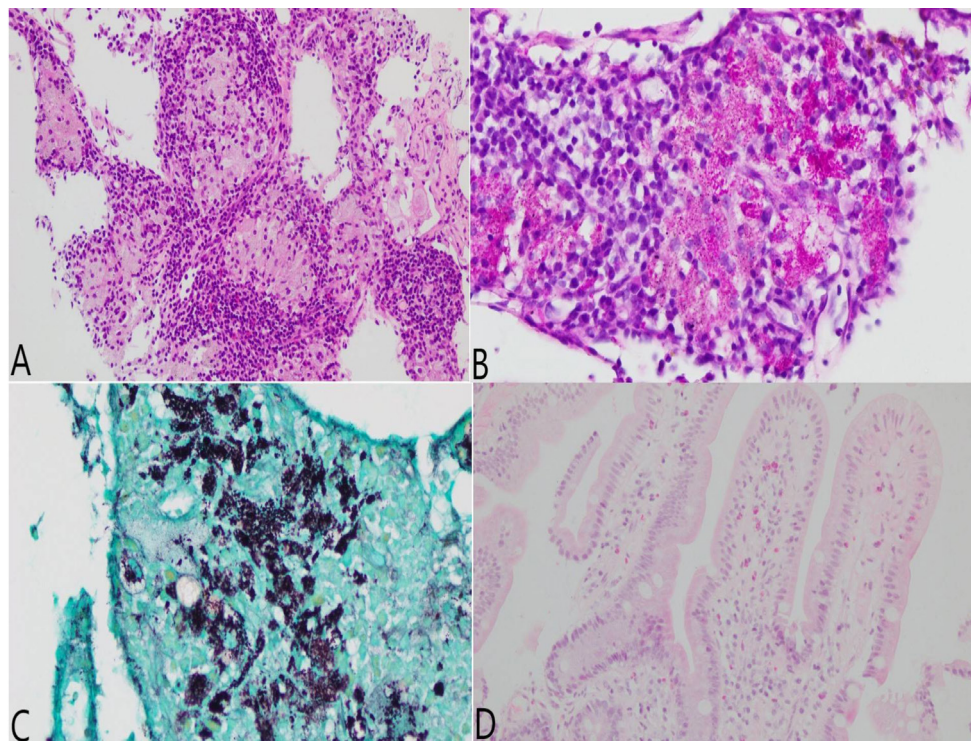


Figura 2

A: en la tinción de H-E se observa parénquima de ganglio linfático con cambios quísticos y áreas de tejido adiposo, con formación de granulomas mal definidos, constituidos por agrupaciones de histiocitos espumosos de citoplasmas eosinófilos en áreas microvacuolado o con gránulos parduzcos. De forma entremezclada con estos granulomas se ven abundantes células plasmáticas acompañantes y linfocitos.

B: con técnica de PAS-Diastasa vemos como el interior de los histiocitos espumosos que conforman los granulomas tiñen de forma granular, siendo PAS positivos-diastasa resistentes.

C: con técnica de Grocott también vemos como se marca de forma granular los citoplasmas de los histiocitos espumosos, con coloración pardo-oscuro/negruzca. Estos hallazgos permiten diagnosticar a la biopsia como proceso granulomatoso compatible con enfermedad de Whipple.

D: en la biopsia duodenal realizada 3 años antes se observa una arquitectura de las vellosidades conservada, sin signos de atrofia, con ejes de vellosidades fibrovasculares con celularidad linfoplasmocitaria con eosinófilos, sin presencia de agrupaciones de histiocitos espumosos que pudiesen sugerir enfermedad de Whipple.

mento clínica neurológica. Por todo ello es importante prestar atención a cualquier síntoma o signo específico, y que, el antibiótico elegido para el tratamiento de la EW también presente buena difusión al SNC.

Por otro lado, a diferencia de la enfermedad clásica, la infección crónica puede afectar a órganos distintos en forma de endocarditis, encefalitis o uveítis, entre otros, sin necesidad de la presencia previa de pródomos en forma de síntomas articulares o digestivos [5,7-9]. La bacteriemia, gastroenteritis y neumonía se han visto asociadas a infección aguda [3].

En el caso que presentamos, el paciente presentaba una espondiloartropatía seronegativa tratada con diversos fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), con intolerancias y fracaso terapéutico a lo largo de 9 años, y una PCR positiva en sangre, biopsia duodenal y LCR, así como tinción PAS positiva en muestra de adenopatía. La concurrencia de todos estos hallazgos se atribuye a la EW, aunque una evolución favorable de los síntomas articulares sin FAMEs será la que confirme el diagnóstico.

Esta enfermedad es diagnosticada frecuentemente en una

fase tardía, de modo que la sospecha clínica es muy importante. Su diagnóstico se puede establecer mediante la detección de *T. whipplei* mediante 2 tipos de técnicas diagnósticas: a) PCR específica en muestras no invasivas como sangre, saliva, heces u orina, y líquidos biológicos en función de la sintomatología que presente el paciente (LCR, líquido sinovial), o en tejidos como la biopsia duodenal y b) técnicas histológicas específicas como PAS y hematoxilina-eosina [10].

En caso de sospecha de EW clásica, si bien trabajos publicados indican que a modo de screening inicial dentro del algoritmo diagnóstico bastaría con una PCR en muestra de saliva y heces, en nuestro caso ambas PCR fueron negativas [11]. Los falsos negativos pueden ser atribuibles a la presencia de inhibidores o inóculos bajos de bacterias en la muestra. En nuestro caso, la razón por la que no se detectara *T. whipplei* por PCR en saliva o heces puede deberse a que el paciente había recibido recientemente una pauta de 7 días de meropenem (1 g/8 h). Por este motivo es recomendable incluir otras muestras no invasivas como sangre y orina. Si al menos una de ellas es positiva y la sospecha continúa siendo alta, entonces se confirmará mediante muestras invasivas que en todos los casos incluirá la biopsia duodenal, y dependiendo de los síntomas, otras muestras como adenopatías, válvula cardíaca, líquido pleural o líquido cefalorraquídeo para realización de PCR o técnicas histológicas y tinción de PAS [3]. Aunque la tinción PAS es frecuentemente utilizada, no es específica de *T. whipplei* dado que en infecciones por otras bacterias como *Mycobacterium avium intracellulare* o *Rhodococcus equi* también se pueden observar típicamente los macrófagos espumosos que contienen inclusiones PAS positivas.

El tratamiento antibiótico lleva a una mejoría rápida de la sintomatología, con desaparición de los síntomas como diarrea, dolor articular o fiebre en la primera semana [12]. La primera opción de tratamiento actualmente se basa en una pauta IV de ceftriaxona o meropenem (2 g/24 h y 1 g/8 h) durante 2 a 4 semanas para alcanzar niveles altos en LCR, seguida de una pauta prolongada de tratamiento de al menos un año con trimetoprim-sulfametoxazol oral durante 12 meses para erradicar la bacteria y evitar futuras recaídas. Este régimen de tratamiento está en discusión en los últimos años debido a que debido a que el análisis obtenido tras secuenciación completa o los estudios de sensibilidad in vitro realizados en algunas cepas sugieren una resistencia intrínseca a trimetoprim-sulfametoxazol (ausencia de dihidrofolato reductasa, así como mutaciones en el gen que codifica la dihidrofolato sintetasa) [13]. Otra de las opciones disponibles es la combinación de 200 mg/día de doxiciclina y 600 mg/día de hidroxiclороquina durante 12/18 meses, aunque se requieren más estudios prospectivos que apoyen su eficacia. Es necesario un seguimiento durante y después del tratamiento para detectar una posible recaída. Sería necesario una biopsia duodenal a los 6 meses de finalizar el tratamiento. Sin embargo, debido al carácter invasivo de esta prueba, se está estudiando la utilización de técnicas basadas en PCR para detectar *T. whipplei* en muestras no invasivas como saliva, heces u orina [14]. Finalmente, hay que tener en cuenta el posible riesgo de aparición de un SIRI en pacientes que han

recibido previamente tratamiento inmunosupresor cuando comienzan la pauta antibiótica, necesitando corticoides u otros agentes inmunosupresores [15].

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no presentan ningún conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Paulley JW. A case of Whipple's disease (intestinal lipodystrophy). *Gastroenterology*. 1952;22(1):128-33. PMID: 12980233.
2. Freeman HJ. Tropheryma whipplei infection. *World J Gastroenterol*. 2009 May 7;15(17):2078-80. doi: 10.3748/wjg.15.2078.
3. Dolmans RA, Boel CH, Lacle MM, Kusters JG. Clinical Manifestations, Treatment, and Diagnosis of Tropheryma whipplei Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(2):529-555. doi:10.1128/CMR.00033-16
4. Herbet M, Cren JB, Joffres L, Lucas C, Ricard E, Salliot C, Guinard J, Perdriger A, Solau-Gervais E, Bouvard B, Saraux A; Société de Rhumatologie de l'Ouest and the network VICTOR HUGO. Usefulness of polymerase chain reaction for diagnosing Whipple's disease in rheumatology. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200645. doi: 10.1371/journal.pone.0200645.
5. 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(5):337-345. doi: 10.1097/MD.0b013e3181f204a8.
6. Krol CG, de Meijer PH. Palindromic rheumatism: consider Whipple's disease. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(4):475-6. doi: 10.1111/1756-185X.12084.
7. Gruber JR, Sarro R, Delaloye J, Surmely JF, Siniscalchi G, Tozzi P, Jacques C, Jatton K, Delabays A, Greub G, Rutz T. Tropheryma whipplei bivalvular endocarditis and polyarthralgia: a case report. *J Med Case Rep*. 2015;9:259. doi: 10.1186/s13256-015-0746-x.
8. Ojeda E, Cosme A, Lapaza J, Torrado J, Arruabarrena I, Alzate L. Whipple's disease in Spain: a clinical review of 91 patients diagnosed between 1947 and 2001. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010;102(2):108-23. English, Spanish. doi: 10.4321/s1130-01082010000200006.
9. Drancourt M, Fenollar F, Denis D, Raoult D. Postoperative panophthalmitis caused by Whipple disease. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(5):825-7. doi: 10.3201/eid1505.081209.
10. Lagier JC, Raoult D. Whipple's disease and Tropheryma whipplei infections: when to suspect them and how to diagnose and treat them. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(6):463-470. doi: 10.1097/QCO.0000000000000489.
11. Fenollar F, Laouira S, Lepidi H, Rolain JM, Raoult D. Value of Tropheryma whipplei quantitative polymerase chain reaction assay for the diagnosis of Whipple disease: usefulness of saliva and stool specimens for first-line screening. *Clin Infect Dis*. 2008;47(5):659-67. doi: 10.1086/590559.

12. Garas G, Cheng WS, Abrugiato R, Forbes GM. Clinical relapse in Whipple's disease despite maintenance therapy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15(10):1223-6. doi: 10.1046/j.1440-1746.2000.02304.x.
13. Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H, Giorgi R, Million M, Raoult D. Treatment of classic Whipple's disease: from in vitro results to clinical outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(1):219-27. doi: 10.1093/jac/dkt310.
14. Audoly G, Fenollar F, Lagier JC, Lepidi H, Raoult D. Deglycosylation of *Tropheryma whippelii* biofilm and discrepancies between diagnostic results during Whipple's disease progression. *Sci Rep.* 2016;6:23883. doi: 10.1038/srep23883.
15. Feurle GE, Moos V, Schinnerling K, Geelhaar A, Allers K, Biagi F, Bläker H, Moter A, Loddenkemper C, Jansen A, Schneider T. The immune reconstitution inflammatory syndrome in whipple disease: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2010;153(11):710-7. doi: 10.7326/0003-4819-153-11-201012070-00004.