

CARRERA DE MEDICINA

**Nombre del Ensayo**

**ENFERMEDAD DE WHIPPLE o LIPODISTROFIA INTESTINAL**

**Autor**

**MACIAS TIGUA CRISTHIAN JOEL**

**Curso & Paralelo**

**IV "B"**

**Asignatura**

**FISIOLOGÍA PATOLÓGICA**

**Fecha**

**24/12/2019**

Manta- Manabí - Ecuador



## RESUMEN

Es una enfermedad que está producida por una bacteria que es un actinomiceto grampositivo que se denomina tropheryma whipplei produce una infección sistémica que con frecuencia se manifiesta con diarrea y pérdida de grasa sin embargo tiene muchas otras afectaciones puede producir afectación neurológica, esta es la más peligrosa, afectación ocular, afectación cardíaca puede haber fiebre adenopatías y también puede producir artritis en muchas ocasiones los pacientes están yendo al reumatólogo años antes de comenzar con la diarrea y no se sabe porque tienes artritis el diagnóstico de esta infección se realiza mediante una endoscopia tomando biopsias del epitelio del intestino, generalmente del duodeno o incluso si se puede del yeyuno y se caracteriza por una biopsia en la que hay macrófagos cargados de material PAS positivo en la lámina propia este material PAS positivos son los lisosomas, los macrófagos que están destruyendo a la bacteria es una infección que también se puede diagnosticar realizando la PGR del tejido que se ha obtenido del duodeno, es una infección que requiere un tratamiento muy cuidadoso y prolongado generalmente con durante al menos un año, sin este tratamiento la enfermedad es mortal.

**Palabras claves:** tropheryma whipplei, diarrea, artritis.

## ABSTRACT

It is a disease that is caused by a bacterium that is a gram-positive actinomycete called tropheryma whipplei produces a systemic infection that frequently manifests with diarrhea and fat loss however it has many other effects can cause neurological involvement, this is the most dangerous , ocular involvement,

cardiac involvement, there may be adenopathy fever and it can also cause arthritis in many cases patients are going to the rheumatologist years before starting diarrhea and it is not known why you have arthritis the diagnosis of this infection is made by endoscopy taking biopsies of the intestine epithelium, usually of the duodenum or even if it is possible of the jejunum and is characterized by a biopsy in which there are macrophages loaded with positive pas material in the lamina propria, this positive pas material is lysosomes, the macrophages that are destroying the bacteria is an infection that also It can be diagnosed by performing the PGR of the tissue that has been obtained from the duodenum, it is an infection that requires very careful and prolonged treatment usually with cotrimoxazole for at least one year, without this treatment the disease is fatal

**Keywords:** tropheryma whipplei, diarrhea, arthritis.

## INTRODUCCION

Este es una enfermedad producida por la bacteria *Tropheryma whipplei* aunque lo que más se conoce es la afectación intestinal es una patología muy sistémica (que afecta a muchos órganos) como el sistema nervioso y las articulaciones es una enfermedad poco frecuente que afecta principalmente a varones de unos 40 años los casos publicados no alcanzan los 2000 afectados, no se conoce la forma con exactitud con la que la bacteria llega a nuestro organismo ya que las principales manifestaciones son intestinales se cree que entra en nuestro cuerpo vía oral al beber agua u otros alimentos que contienen el microorganismo.

*Tropheryma whipplei* es un microorganismo comensal es decir no produce una enfermedad por sí misma de hecho hasta un tercio de la población es portadora de esta bacteria puede permanecer en el organismo durante años sin producir ninguna manifestación clínica, después de un período asintomático más o menos largo en algunos sujetos aparecen con la enfermedad determinados factores que rompen el equilibrio de nuestro organismo por la bacteria y está se vuelve dañina para los órganos, no se conocen las causas que determinan quienes padecen la enfermedad y quiénes no, es mucho más común en varones pero aún queda mucho por descubrir.

La enfermedad de whipple se caracteriza por una tríada de síntomas dolores articulares o artralgias<sup>1</sup> que pueden aparecer años antes que el resto de síntomas pérdida de peso que puede llegar a alcanzar los 20 kg, el comienzo de la enfermedad es muy inespecífico con fiebre, dolor, articular, pérdida de apetito, dolor abdominal, el dolor articular suele ser múltiple afectando a varias articulaciones puede afectar a cualquiera aunque es más frecuente que aparezca en las articulaciones de las piernas.

El cuadro destaca una diarrea intermitente asociada o no a otros síntomas intestinales, además la diarrea se acompaña de síntomas de mala absorción de nutrientes como presencia de grasa en las heces, esteatorrea<sup>2</sup> o pérdida de masa muscular cuando la enfermedad se ha establecido aparecen otros

---

<sup>1</sup> **Artralgias:** Malestar físico donde dos o más huesos se juntan para formar una articulación, que varía de moderado a incapacitante.

<sup>2</sup> **Esteatorrea:** Heces malolientes y aceitosas que a menudo flotan.

síntomas como la pérdida de peso, alteraciones neurológicas y alteraciones de la piel, para acabar con la infección hay que utilizar antibióticos durante un largo periodo de tiempo deben, utilizarse fármacos que lleguen al sistema nervioso para evitar que se reactiva la enfermedad suele utilizarse el cotrimoxazol al menos durante 1 año.

## **DESARROLLO**

GH Whipple, en 1907, describió el primer caso en un médico misionero. El paciente falleció y el doctor Whipple al practicarle la autopsia, encontró distensión abdominal con lipodistrofia intestinal y ganglios mesentéricos duros y crecidos, con “gotas de grasa” en los histiocitos que le daban el aspecto de histiocitos espumosos, denominó a esta entidad lipodistrofia intestinal. La identificación del germen causal se hizo por ingeniería genética en 1992. Desde entonces se le conoce con el nombre de *Tropheryma whippelii* y se incluye dentro del grupo actinomicas. (Cosme y Bujanda 2012)

La EW es poco habitual. El número de casos publicados en los últimos 90 años no llega a 2000. En 1947, se notificó el primer caso español. En nuestro país, hasta el año 2008, se habían comunicado alrededor de 140 pacientes con EW. La enfermedad de Whipple se caracteriza por dos etapas: la primera consiste en síntomas vagos prodrómicos, con signos clínicos no específicos como artralgia; en la segunda, cuando la enfermedad se establece, el paciente presenta diarrea y pérdida de peso. (Cosme y Bujanda 2012)

*T. whippelii* es un germen comensal que se encuentra en el 7-35% de la población general (saliva, jugo gástrico, heces y mucosa digestiva), en el 4-10% de los pacientes con enfermedades digestivas y en el 60% de las plantas de tratamiento del agua. Se supone que el germen se adquiere por vía oral y permanece acantonado en los tejidos durante años. En un momento impredecible, la relación germen/huésped se altera y se convierte en patógeno. Este cambio da lugar a un trastorno de la inmunidad. Se desconoce si es "primario o secundario" a la infección o al estado de nutrición. Una vez desencadenada la infección, la diseminación es por vía sanguínea o linfática. (Dobbins 1998)

## **El Organismo**

La morfología de *T. whippelii* ha sido bien descrita. Es un bacilo en forma de barra que es débilmente grampositivo, de 1.5 a 2.5  $\mu\text{m}$  de longitud y con una pared gruesa. La capa interna de esta pared se tiñe con tintes PAS, lo que da como resultado los macrófagos positivos para PAS que a menudo se ven en el material de biopsia (es decir, macrófagos que contienen desechos del bacilo). Históricamente, el organismo ha sido muy difícil de cultivar, pero en 1997, Schoedon informó que la interleucina-4 había desactivado la reproducción del organismo en macrófagos. (Louis 2003)

Este tratamiento altera las propiedades microbicidas de los macrófagos, lo que facilita el crecimiento de microorganismos intracelulares. En 2000, Raoult utilizó una línea celular de fibroblastos humanos para cultivar *T. whippelii*. El tiempo de duplicación calculado en cultivo de tejidos fue de 18 días. Estos ejemplos de la exitosa propagación in vitro de este organismo son importantes porque permitirán la prueba de susceptibilidad a los antibióticos y la preparación de antígenos purificados para las pruebas serológicas. (Louis 2003)

Guiado por la amplificación basada en PCR y la secuenciación del ARN ribosómico bacteriano 16S, *T. whippelii* se clasificó como una bacteria única que está relacionada con la bacteria actinomicetos derivados del suelo. Maiwald analizó las secuencias de operones<sup>3</sup> de rRNA de *T. whippelii* de 46 pacientes con enfermedad de Whipple con el propósito de diferenciar la cepa. Según este y otros trabajos, al menos seis cepas de la bacteria parecen estar presentes, siendo los tipos 1 y 2 los más comunes. (Louis 2003)

## **Factores de Susceptibilidad**

Una posible explicación para la agrupación geográfica de los casos de Whipple es que los huéspedes humanos en estas áreas tienen una mayor susceptibilidad a la infección (es decir, un primario defecto en los mecanismos de defensa del

---

<sup>3</sup> **Operones:** Unidad genética funcional formada por un grupo complejo de genes capaces de ejercer una regulación de su propia expresión

huésped hace que ciertos individuos sean más susceptibles a este trastorno). Hay otros datos que apoyan la noción de susceptibilidad del huésped o propensión biológica a la infección. Primero, hay una asociación con antígeno leucocitario humano (HLA) -B27, con un 25% de pacientes positivos. (Bernardez 2005)

En un estudio de nueve pacientes con enfermedad de Whipple, la mayoría tenía defectos inmunes caracterizado por una deficiencia en la producción de interleucina-12 y de interferón- $\gamma$ , que son importantes mediadores en la inmunidad celular. Una pareja padre-hija que se informó, que las dos personas no vivían en el mismo hogar en ese momento de inicio de la enfermedad o en los 10 años anteriores al inicio, lo que sugiere que puede haber habido una susceptibilidad genética compartida o una propensión biológica compartida a la infección. (Bernardez 2005)

Hay evidencia controvertida de que el organismo está muy extendido y solo es patógeno en una pequeña proporción de individuos. En otro estudio que se realizó de una muestra aleatoria de 40 sanos personas, 14 (35%) mostraron evidencia de ADN de *T. whippelii* en su saliva, lo que sugiere que este organismo podría ser un organismo comensal ubicuo y generalmente no patogénico. En otro estudio, se detectó *T. whippelii* por análisis de PCR en muestras de biopsia duodenal o gástricas jugo en 14 (13.3%) de 105 pacientes sin signos clínicos de Enfermedad de Whipple que se sometió a gastroscopia electiva. (A. Cosme 2011)

Otro estudio argumentó en contra de la hipótesis de que el tracto gastrointestinal es un reservorio significativo para el organismo. En ese estudio, los pacientes se sometieron a una endoscopia para evaluar la dispepsia<sup>4</sup> (n = 173), malabsorción (n = 37) o sospecha clínica de Whipple enfermedad (n = 132), y ninguno tuvo resultados positivos de PCR. La mayoría de los pacientes con esta enfermedad no son susceptibles a otras infecciones oportunistas y la enfermedad de Whipple no es una característica de los pacientes que son defectuosos ya sea en celulares o inmunidad humoral. Además, hay varias cepas diferentes del

---

<sup>4</sup> **Dispepsia:** Malestar en la parte superior del abdomen que se describe como sensación de ardor, hinchazón o gaseosidad, náuseas o sensación de saciedad demasiado rápido al comenzar a comer.

organismo, por lo que es posible que la variabilidad en factores bacterianos, en lugar de factores del huésped, podrían ser responsable del desarrollo de la enfermedad en el contexto de infección. (A. Cosme 2011)

## **Sintomatología**

La EW afecta con preferencia al hombre (73-95% de los casos), con un pico de incidencia entre los 40-50 años. La clínica típica (pérdida de peso, diarrea y dolor articular) está presente en el momento del diagnóstico en más de las dos terceras partes de los pacientes. El adelgazamiento (85% de los casos) puede llegar hasta los 20 kg, aunque lo común son 4-6 kg. La diarrea (75%) suele ser intermitente y se acompaña de dolor abdominal. Las artralgiás (75%) son migratorias y comprometen a las grandes articulaciones. Las artralgiás, en el 60-70% de los pacientes, junto a la diarrea y a la fiebre en algunos casos (13-18%) son manifestaciones relevantes que preceden durante meses o años al diagnóstico. (Marth y Schneider 2008)

Pueden afectarse además del intestino y de las articulaciones otros órganos como la piel (30% de los casos), dando lugar a hiperpigmentación<sup>5</sup>, el corazón (25% de los casos) y el SNC. Los síntomas y signos neurológicos pueden ser únicos (5% de las formas neurológicas) o la manifestación predominante de la EW (20-40% de los casos). Los más frecuentes son apatía<sup>6</sup>, irritabilidad, trastornos de las funciones mentales que pueden llegar a demencia, alteración de la verticalidad de la mirada, mioclonías<sup>7</sup> y dificultad para la marcha. Pueden existir otros síntomas y signos. La enfermedad sin diagnosticar es mortal. El paciente fallece por caquexia<sup>8</sup> extrema, por un cuadro de malabsorción o por afectación del SNC. (Marth y Schneider 2008)

---

<sup>5</sup> **Hiperpigmentación:** Parches oscuros o manchas en la piel, puede tener causas que no se deben a una enfermedad subyacente.

<sup>6</sup> **Apatía:** Sentimiento de indiferencia o falta de emoción, a menudo como signo de depresión o uso inadecuado de alcohol o drogas.

<sup>7</sup> **Miclonias:** Tirón, temblor o espasmo muscular involuntario y repentino.

<sup>8</sup> **Caquexina:** Estado de salud general deteriorado caracterizado por la pérdida de peso y la pérdida muscular.



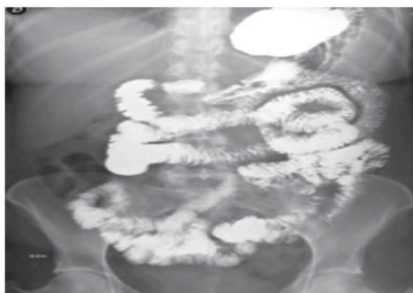
## Diagnóstico

Cuando los síntomas son típicos se utiliza la biopsia intestinal. La presencia al microscopio óptico de macrófagos con vacuolas cargadas de material PAS (+) diastasa resistente en la mucosa tiene una alta especificidad, sin que sea preciso identificar el germen. La sensibilidad de la histología característica en la biopsia duodeno-yeyunal es del 94%. En estos pacientes, por endoscopia (duodeno-enteroscopia o cápsula) suele visualizarse un punteado blanquecino-amarillento. (Cosme y Bujanda 2012)

En los casos con sospecha clínica de EW y ausencia de evidencias histológicas, o con manifestaciones extraintestinales aisladas, se requiere la confirmación con microscopio electrónico (ME), con biopsias intestinales o con técnica de reacción en cadena polimerada (PCR) específicas de las distintas secuencias del genoma de *T. whipplei*. (Cosme y Bujanda 2012)

Hasta la fecha, el diagnóstico de la enfermedad de Whipple (WD) continúa basándose en el examen histológico del intestino delgado. Cuando hay un cuadro clínico consistente, el diagnóstico se puede hacer en base a los hallazgos histológicos del examen de la mucosa intestinal bajo un microscopio óptico, sin ser necesario confirmar la presencia de bacilos bajo la microscopía electrónica o utilizando técnicas de biología molecular. (A. Cosme 2011)

Cuando se sospecha la enfermedad pero no hay hallazgos histológicos o solo manifestaciones extraintestinales aisladas, como en el sistema nervioso central (SNC), es esencial confirmar el diagnóstico mediante microscopía electrónica para estudiar las biopsias del duodeno o la reacción en cadena de la polimerasa ( PCR) análisis de biopsias, sangre o fluidos corporales. Durante la última década, se han comenzado a utilizar nuevas técnicas moleculares de PCR para presentaciones atípicas y para controlar el tratamiento de la enfermedad. (A. Cosme 2011)



**Fig 1.-** Tránsito intestinal; se aprecia engrosamiento de los pliegues a nivel de yeyuno e íleon. (Vega-López 2010)

### **Tratamiento**

En un estudio realizado, los pacientes recibieron tratamiento durante una media de 7,9 semanas (rango 4-20). Catorce fueron tratados con de-metil-clortetraciclina (600 mg / día), y 1 también recibió cloranfenicol (1 g / día); 1 fue tratado con ampicilina (2 g / día) y 4 fueron tratados con amoxicilina (1,5 g / día). En todos los pacientes, la respuesta clínica fue rápida y excelente, el peso corporal aumentó significativamente, la diarrea disminuyó y los valores de grasa fecal volvieron a la normalidad. Las biopsias intestinales obtenidas después de completar el tratamiento mostraron una mejora significativa basada en una disminución en el número de macrófagos que se tiñen positivamente con ácido periódico de Schiff (PAS), normalización de la estructura vellosa y disminución de la dilatación de los canales linfáticos; los bacilos libres estaban ausentes, como se muestra por microscopía de luz y electrónica. (Bai 1991)

Diecisiete pacientes han sido seguidos durante una media de 99,4 meses (rango 6-300). Dos murieron 30 y 72 meses después del diagnóstico de la enfermedad de Whipple, 1 de carcinoma laríngeo y el otro de carcinoma de colon. Quince pacientes gozan de excelente salud. Tres pacientes tratados con tetraciclina han tenido recaídas clínicas y / o histológicas. En nuestra experiencia, el tratamiento antibiótico de corta duración con tetraciclina o ampicilina y derivados puede ser efectivo en la DM, con pocas recaídas y excelentes resultados. (Bai 1991)

## **CONCLUSIÓN**

En conclusión, con toda la información recopilada, podemos conocer que, muchas veces, los sistemas de salud de las ciudades van a ser un factor importante en la incidencia de esta patología, sobre todo el sistema de agua potable, ya que esta bacteria si bien se puede encontrar en la microbiota, en una parte de la población, puede ser adquirida por medio de la ingesta de agua, lo cual va a depender totalmente de este sistema, debemos tener en cuenta la sintomatología, ya que se van a presentar dolores articulares, mucho antes de que se presenten síntomas diarreicos, los cuales pueden ser ignorados por las personas, debido a que se los relaciona con la edad.

En caso de que la persona “active” al microorganismo, el cual desencadenará todos los síntomas, se debe tratar al paciente rápidamente con antibióticos, lo cual puede tomar un largo tiempo de tratamiento, pero de esta forma tendremos mayores posibilidades de supervivencia, el paciente va a tener que cuidar su forma de alimentarse, ya que el microorganismo va a producir la lipodistrofia, y será un mayor el problema cuando la persona ingiere aún más alimentos grasos, lo cual podría generar una esteatosis, y desencadenar un sinnúmero de problemas mucho más graves.

## Bibliografía

Bai, JC, Crosetti, EE, Mauriño, EC, Martinez, CA, Sambuelli, A., y Boerr. «Tratamiento antibiótico a corto plazo en la enfermedad de Whipple. .» *Revista de gastroenterología clínica*, 1991: 303-307.

Bernardez, GARCIA. «Enfermedad de Whipple trascendencia genética.» *Anales de Medicina Interna*, 2005: 23-234.

Cosme, Angel. «Diagnosis of Whipple's disease using molecular biology techniques.» *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 2011: 2013-2017.

Cosme, Ángel, y Luis Bujanda. «Enfermedad de Whipple.» *Revista Española de enfermedades digestivas*, 2012: 276.

Dobbins, William. «La enfermedad de Whipple.» *Mayo clinic Proc*, 1998: 623-624.

Louis, Elan D. «Enfermedad de Whipple.» *Reportes de Neurología y Ciencia*, 2003: 470-475.

Marth, Thomas, y Thomas Schneider. «Enfermedad de wipple.» *Opinión actual en gastroenterología*, 2008: 141-148.

Vega-López, JL. Carrillo-Ocampo, J. Castillo-García, JJ. González-de la Morab, G. Alemán-Ortiz, C. Romo-Aguirre. «Enfermedad de Whipple. Presentación de un caso y revisión de la literatura.» *Revista de gastroenterología de México*, 2010: 517-521.