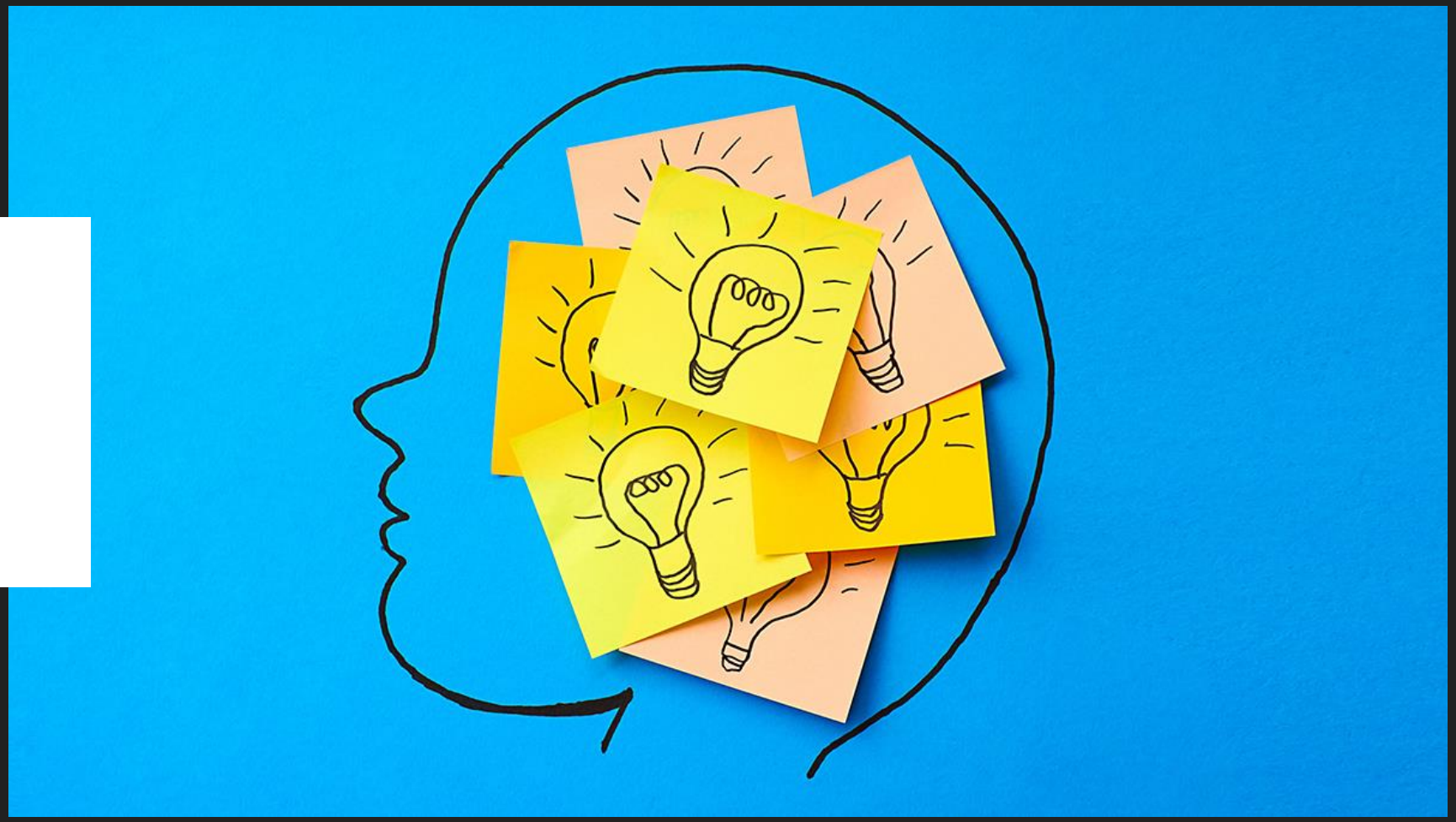
# ENFERMEDAD DE WHIPPLE

YOLANDA CABANES HERNÁNDEZ.

R5 MEDICINA INTERNA CHGUV

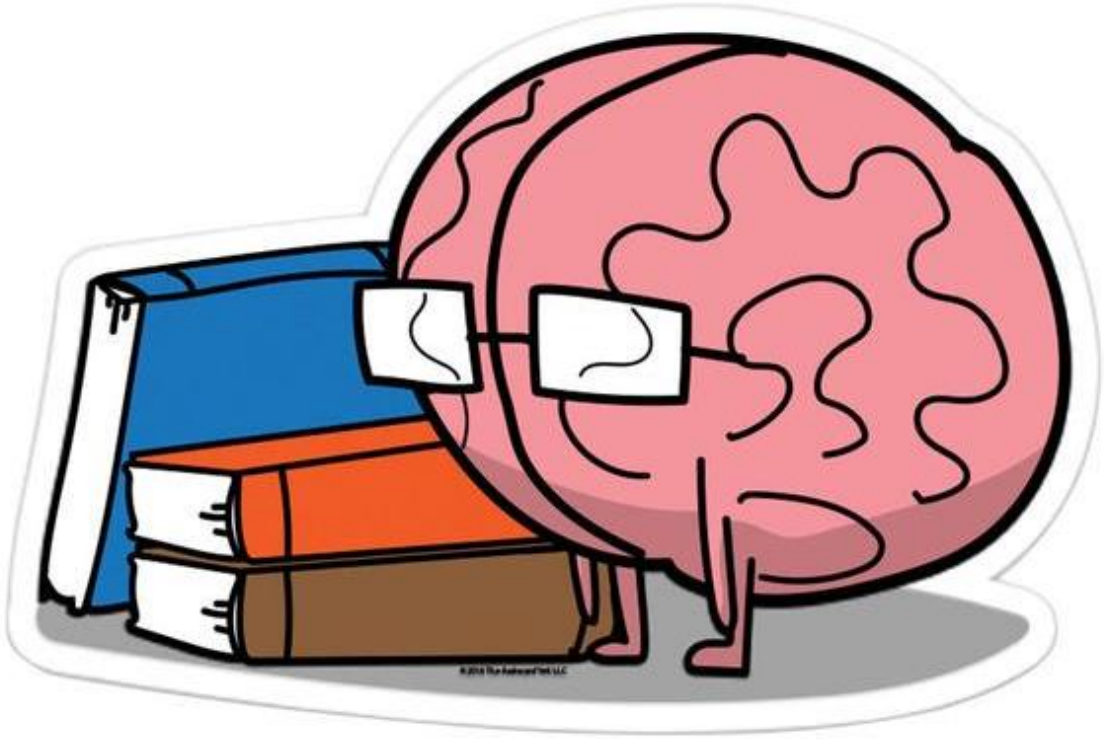
OCTUBRE 2019

# INTRODUCCIÓN;



# ÍNDICE;

1. ¿Qué es?
2. ¿Qué lo causa y cómo?
3. ¿Pero es muy frecuente?
4. ¿Pero es muy grave?
5. ¿Qué clínica puede dar?
6. ¿Cuándo lo sospechamos?
7. ¿Qué hemos de pedir ante su sospecha?
8. ¿Cómo se trata?
9. ¿Cómo se monitoriza la respuesta?
10. ¿Se trata y ya está?



# 1. ¿Qué es?

- La enfermedad de Whipple (EW) es una **infección crónica** que afecta a **múltiples órganos**, entre ellos al tracto digestivo, articulaciones, ganglios linfáticos, el corazón, el sistema nervioso central (SNC) y los pulmones.

- La describió por primera vez en **1907** George Whipple en un médico misionero: **"pérdida gradual de peso y de las fuerzas, emisión de heces esteatorreicas con grasas neutras y ácidos grasos, signos abdominales mal caracterizados, y una peculiar poliartritis"**

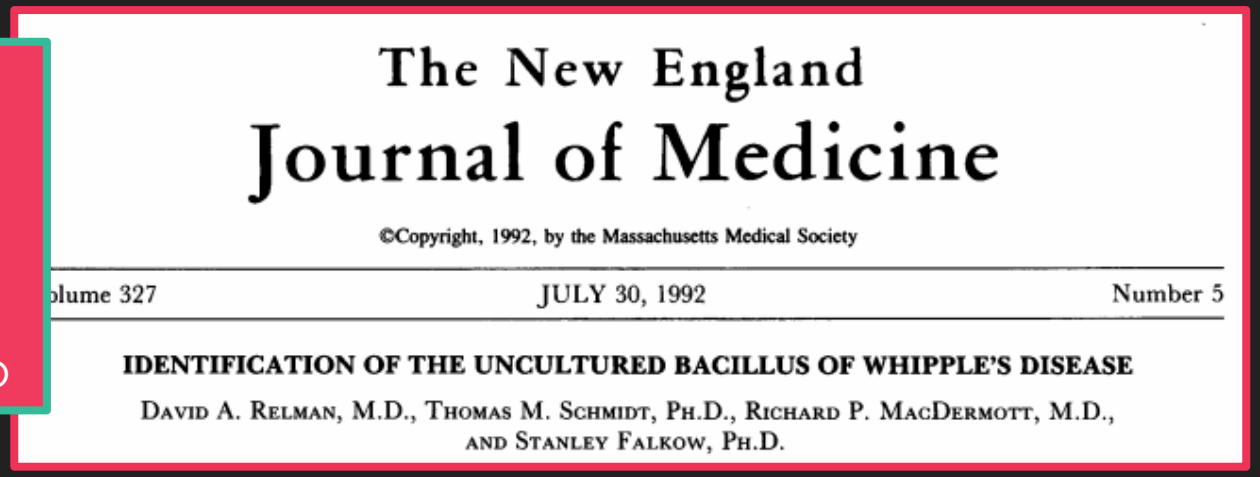
# 1. ¿Qué es?

- La enfermedad de Whipple (EW) es una **infección crónica** que afecta a **múltiples órganos**, entre ellos al tracto digestivo, articulaciones, ganglios linfáticos, el corazón, el sistema nervioso central (SNC) y los pulmones.

- La describió por primera vez en **1907** George Whipple en un médico misionero: **"pérdida gradual de peso y de las fuerzas, emisión de heces esteatorreicas con grasas neutras y ácidos grasos, signos abdominales mal caracterizados, y una peculiar poliartritis"**

**1952**:
Respuesta ATB

**1991**:
Aislamiento microorganismo



The New England
Journal of Medicine

©Copyright, 1992, by the Massachusetts Medical Society

olume 327 JULY 30, 1992 Number 5

IDENTIFICATION OF THE UNCULTURED BACILLUS OF WHIPPLE'S DISEASE

David A. Relman, M.D., Thomas M. Schmidt, Ph.D., Richard P. MacDermott, M.D., and Stanley Falkow, Ph.D.

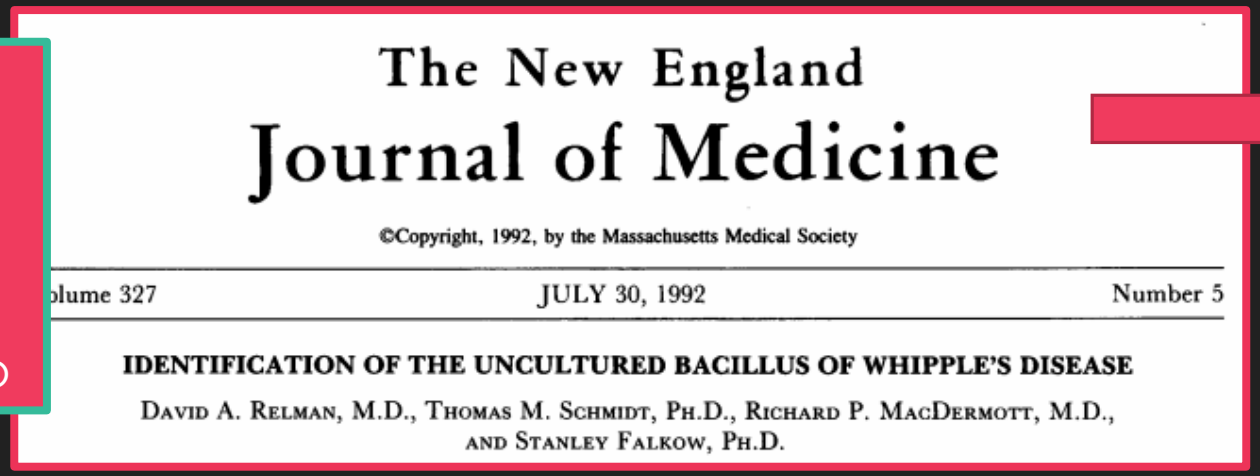
# 1. ¿Qué es?

- La enfermedad de Whipple (EW) es una **infección crónica** que afecta a **múltiples órganos**, entre ellos al tracto digestivo, articulaciones, ganglios linfáticos, el corazón, el sistema nervioso central (SNC) y los pulmones.

- La describió por primera vez en **1907** George Whipple en un médico misionero: **"pérdida gradual de peso y de las fuerzas, emisión de heces esteatorreicas con grasas neutras y ácidos grasos, signos abdominales mal caracterizados, y una peculiar poliartritis"**

**1952**: Respuesta ATB

**1991**: Aislamiento microorganismo



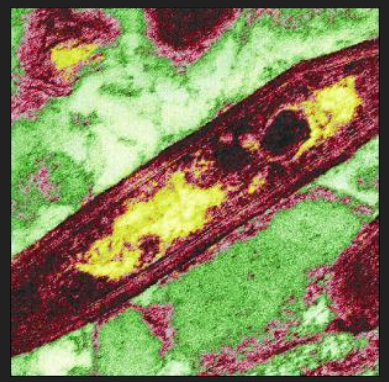
The New England
Journal of Medicine

©Copyright, 1992, by the Massachusetts Medical Society

olume 327 JULY 30, 1992 Number 5

IDENTIFICATION OF THE UNCULTURED BACILLUS OF WHIPPLE'S DISEASE

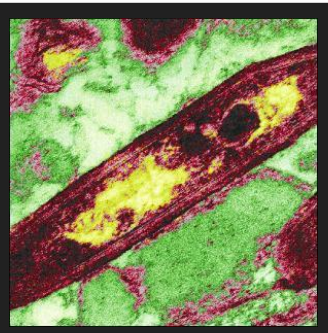
David A. Relman, M.D., Thomas M. Schmidt, Ph.D., Richard P. MacDermott, M.D., and Stanley Falkow, Ph.D.



Tropheryma whippelii

# 2. ¿Qué lo causa y cómo?

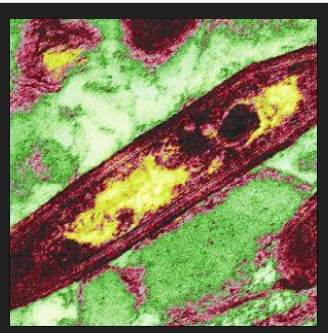
*Tropheryma whippelii* (TW)



- Bacilo débilmente grampositivo.
- Clasificado dentro del grupo Actinomyces1.
- Forma de hoz. Membrana plasmática característica trilamelar
- Tiñe con tinciones de PAS, Gram y Giemsa. **No** AAR.
- Más de 70 genotipos diferentes → + frec: GT1 y GT3.

# 2. ¿Qué lo causa y cómo?

*Tropheryma whippelii* (TW)



- Bacilo débilmente grampositivo.
- Clasificado dentro del grupo Actinomyces1.
- Forma de hoz. Membrana plasmática característica trilamelar
- Tiñe con tinciones de PAS, Gram y Giemsa. **No** AAR.
- Más de 70 genotipos diferentes → + frec: GT1 y GT3.

**PATOGENIA**

- Microorganismo **COMENSAL**: depuradoras de aguas residuales y en heces humanas.
- **TRANSMISIÓN** oro-fecal (?) ..... ¿aerosoles? NO RESERVORIOS.
- **COLONIZACIÓN**→ TW en el 7-35% de la PG(saliva, jugo gástrico, heces y mucosa digestiva).
- Alteración relación germen/huésped → patógeno ???

# 2. ¿Qué lo causa y cómo?

PATOGENIA

- Microorganismo **COMENSAL**: depuradoras de aguas residuales y en heces humanas.
- **TRANSMISIÓN** oro-fecal (?) ..... ¿aerosoles? NO RESERVORIOS.
- **COLONIZACIÓN**→ TW en el 7-35% de la PG(saliva, jugo gástrico, heces y mucosa digestiva).
- Alteración relación germen/huésped → patógeno **(alelos HLA DRB1*13 y DQB1*06)**

GASTROENTEROLOGY 2009;136:2289–2294

**The HLA Alleles DRB1*13 and DQB1*06 Are Associated to Whipple's Disease**

- ¿Factores del huésped? ↓CD4+, ↑ IL-10, ↑ linfos T reguladores, activación macrófagos.
- Una vez desencadenada la infección, la **DISEMINACIÓN** es por vía sanguínea o linfática
- **TROPISMO** por células mieloides (macrófagos), a las que invade y evita su aniquilación.

# 3. ¿Pero es muy frecuente?

- **Poco frecuente** …… + ¿poco diagnosticada?
  - Aprox…. 1 caso x millón de habitantes/año
  - España 1º caso en 1947 → 2008: 140 pacientes
- En cualquier región del mundo
- > varones (x5-8)
- > raza blanca

# 4. ¿Pero es muy grave?

100% MORTAL SIN TRATAMIENTO

# 5. ¿Qué clínica puede dar?

- COLONIZACIÓN/PORTADOR ASINTOMÁTICO
- INFECCIÓN AGUDA
- INFECCIÓN CRÓNICA

# 5. ¿Qué clínica puede dar?

- **COLONIZACIÓN/PORTADOR ASINTOMÁTICO**
  - Prevalencia desconocida (¿1-11%? heces)
    - ↑ prevalencia si contacto con aguas residuales
  - ¿? % → infección aguda
  - Carga bacteriana menor

# 5. ¿Qué clínica puede dar?

RESEARCH

***Tropheryma whipplei* in Children with Gastroenteritis**

Didier Raoult, Florence Fenollar, Jean-Marc Rolain, Philippe Minodier, Emmanuelle Bosdure, Wenjun Li, Jean-Marc Garnier, and Hervé Richet

*T. whipplei fue encontrado en 15% de los casos; un tercio fue coinfectado con otros patógenos.*

- **INFECCIÓN AGUDA:**
  - Gastroenteritis aguda
  - Neumonías

# 5. ¿Qué clínica puede dar?

RESEARCH

**_Tropheryma whipplei_ in Children with Gastroenteritis**

Didier Raoult, Florence Fenollar, Jean-Marc Rolain, Philippe Minodier, Emmanuelle Bosdure, Wenjun Li, Jean-Marc Garnier, and Hervé Richet

*T. whipplei fue encontrado en 15% de los casos; un tercio fue coinfectado con otros patógenos.*

**_Tropheryma whipplei_ in Patients with Pneumonia**

Sabri Bousbia, Laurent Papazian, Jean-Pierre Auffray, Florence Fenollar, Claude Martin, Wenjun Li, Laurent Chiche, Bernard La Scola, and Didier Raoult

It is too early to conclude whether *T. whipplei* is an etiologic agent of aspiration or isolated pneumonia. Nevertheless, the existence of *T. whipplei* DNA in ≈3% of BAL fluid samples collected from patients with pneumonia undoubtedly raises questions about its role in the genesis of pneumonia that develops in ICU patients.

- **INFECCIÓN AGUDA:**
  - Gastroenteritis aguda
  - Neumonías

# 5. ¿Qué clínica puede dar?

- **INFECCIÓN CRÓNICA:**
  - ENFERMEDAD "CLÁSICA" DE WHIPPLE

ARTRALGIAS + DIARREA + FIEBRE

  - INFECCIÓN AISLADA

# 5. ¿Qué clínica puede dar?

- **INFECCIÓN CRÓNICA:**
  - **ENFERMEDAD "CLÁSICA" DE WHIPPLE**

**ARTRITIS**

60-70% pacientes

- Oligo/Poli
- Grandes articulaciones
- Intermitente (migratoria)
- 6-8 a antes de sínt digestivos

+

**DIARREA**

- Pérdida de peso (85% p)
- Signos de malabsorción
- Dolor abdominal

+

**FIEBRE**

  - **INFECCIÓN "AISLADA"**

# 5. ¿Qué clínica puede dar?

- **INFECCIÓN CRÓNICA:**
  - **ENFERMEDAD "CLÁSICA" DE WHIPPLE**

ARTRITIS

- Espondilitis
- Sacroileítis
- Infección protésica

+

DIARREA

- Hemorragia digestiva microscópica
- Ascitis
- Hepatomegalia

+

FIEBRE

  - **INFECCIÓN "AISLADA"**

# 5. ¿Qué clínica puede dar?

- **INFECCIÓN CRÓNICA:**
  - **ENFERMEDAD "CLÁSICA" DE WHIPPLE**

OTROS SÍNTOMAS ….

- **Alt. Neurológicas**:
  - Lo + frec → cambios cognitivos (demencia, alt estado de ánimo)
  - También… alteraciones neurooftalmológicas (ofalmoplejía supranuclear, PSM, miorritmia oculomasticadora…)
- **Alt. Cardíacas**: endocarditis con cultivos negativos
- **Alt. Pulmonares**: infiltrados, nódulos, derrame pleural…
- **Alt. Linfáticas**: linfadenopatías mesentérica, retroperitoneal, mediastínicas…
- **Alt. Dermatológicas**: hiperpigmentación cutánea en zonas fotoexpuestas (déficit vitD/B12), púrpura no trombocitopénica, hiperqueratosis….

  - **INFECCIÓN "AISLADA"**

# 5. ¿Qué clínica puede dar?

- **INFECCIÓN CRÓNICA:**
  - **ENFERMEDAD "CLÁSICA" DE WHIPPLE**

OTROS SÍNTOMAS ….

- **Alt. Neurológicas**:
  - Lo + frec → cambios cognitivos (demencia, alt estado de ánimo)
  - También… alteraciones neurooftalmológicas (ofalmoplejía supranuclear, PSM miorritmia oculomasticadora…)

20% pacientes
"Casi patognomónica"

- **Alt. Cardíacas**: endocarditis con cultivos negativos
- **Alt. Pulmonares**: infiltrados, nódulos, derrame pleural…
- **Alt. Linfáticas**: linfadenopatías mesentérica, retroperitoneal, mediastínicas…
- **Alt. Dermatológicas**: hiperpigmentación cutánea en zonas fotoexpuestas (déficit vitD/B12), púrpura no trombocitopénica, hiperqueratosis….

  - **INFECCIÓN "AISLADA"**

# 5. ¿Qué clínica puede dar?

- **INFECCIÓN CRÓNICA:**
  - **ENFERMEDAD "CLÁSICA" DE WHIPPLE**

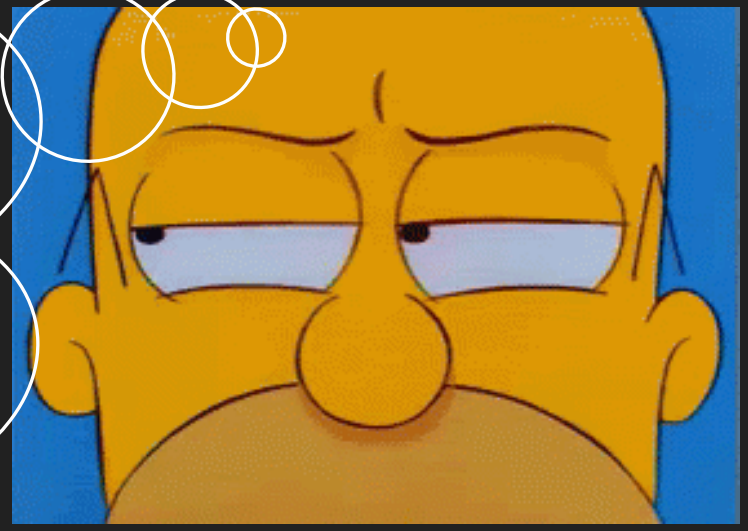
OTROS SÍNTOMAS ….

- **Alt. Neurológicas (6 – 63% pacientes) → "neuro-Whipple"**
  - Lo + frec → cambios cognitivos (demencia, alt estado de ánimo)
  - También… alteraciones neurooftalmológicas (ofalmoplejía supranuclear, PSM, miorritmia oculomasticadora…)
- **Alt. Cardíacas (17 -55%)** : endocarditis con cultivos negativos
- **Alt. Pulmonares (10 – 40%)**: infiltrados, nódulos, derrame pleural…
- **Alt. Linfáticas (10%)**: linfadenopatías mesentérica, retroperitoneal, mediastínicas…
- **Alt. Dermatológicas (1-5%)** : hiperpigmentación cutánea en zonas fotoexpuestas (déficit vitD/B12), púrpura no trombocitopénica, hiperqueratosis….

  - **INFECCIÓN "AISLADA"**

# 6. ¿Cuándo lo sospechamos?

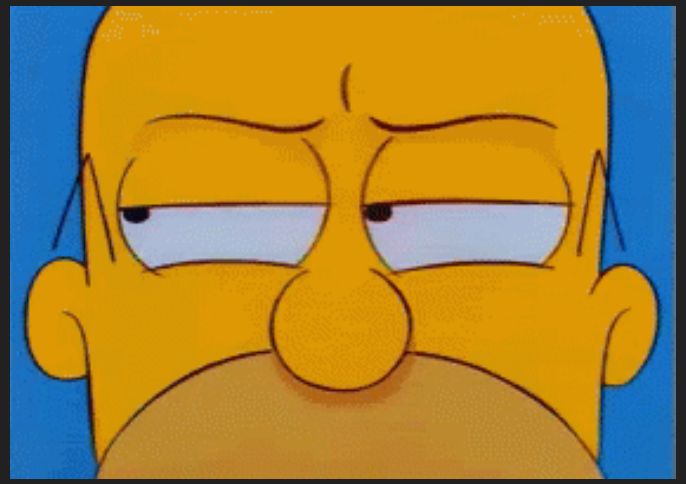
- **Diarreas crónicas con síndromes de malabsorción**
- Fiebre de origen desconocido
- **Artropatías con mala evolución clínica**
- Endocarditis sin etiología microbiana
- Alteraciones visuales +/- sínt demencias
- Sarcoidosis pulmonares con mala evolución
- Linfadenopatía periférica generalizada y/o localizada



# 6. ¿Cuándo lo sospechamos?

ALTERNATIVAS + FRECUENTES….

- Hipertiroidismo.
- Enfermedad del tejido conectivo.
- Enfermedad inflamatoria intestinal con espondiloartropatía seronegativa.
- SIDA

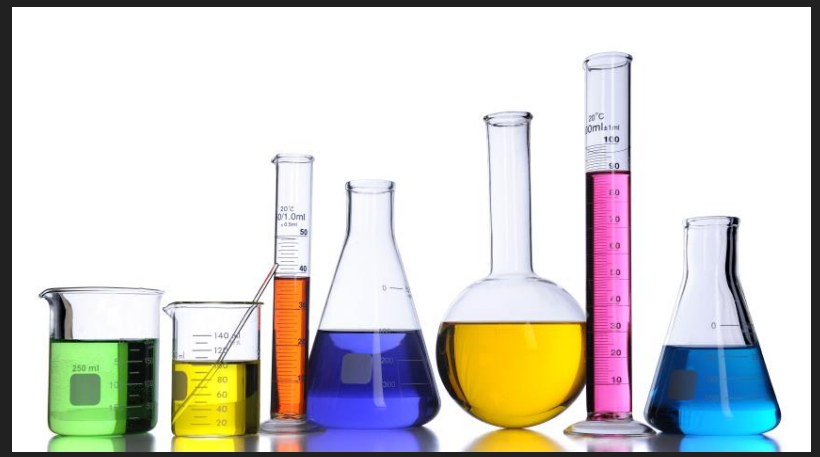


# 7. ¿Qué hemos de pedir ante su sospecha?

- **BIOPSIA INTESTINAL**
  - Macro: mucosa pálida, amarillenta, "melenuda", putneado ulceroso o eritematoso → elevada sospecha
  - MO: **macrófagos con vacuolas cargadas de material PAS + diastasa resistente** (S 80%) + atrofia vellosidades
    - Pero también en sarcoidosis, tuberculosis y colitis por VIH
  - Hallazgos histológicos NO patognomónicos → PCR en tejido especificidad 100% + sensibilidad 96,6%

# 7. ¿Qué hemos de pedir ante su sospecha?

- **BIOPSIA INTESTINAL**
- **DATOS ANALÍTICOS** …. "inespecíficos"
  - Anemia normocítica e hipocroma, elevación de VSG y otros RFA
  - Datos de malabsorción (hipoalbuminemia, hipocolesterolemia)
  - Esteatorrea



# 7. ¿Qué hemos de pedir ante su sospecha?

- **BIOPSIA INTESTINAL**
- **DATOS ANALÍTICOS**
- **OTRAS PRUEBAS ….**
  - LCR con características citobioquímicas inespecíficas: predominio de linfocitos, proteínas elevadas
  - TAC/RMN cerebral sin hallazgos muchas veces → RMN lesiones hiperintensas en T2 + resaltan con gadolinio
  - PCR  otros tejidos/fluidos: LCR, cerebro, ganglios linfáticos, válvulas cardíacas o hígado.

# 8. ¿Cómo se trata?

- INICIALMENTE…. Tetraciclinas. 35% tasas de recidivas → Penicilina G
- **ACTUALMENTE….** Antibióticos que atraviesen la barrera hematoencefálica
  - Ceftriaxona 2gr/día vs Meropenem 3gr/día por vía IV
    - 2 semanas excepto si….
      - Afección del SNC, endocarditis o recidiva → prolongar 4 semanas.
  - …y después: TMP-SMX 160/800mg/12 horas vía oral al menos 1 año.

# 8. ¿Cómo se trata?

- INICIALMENTE…. Tetraciclinas. 35% tasas de recidivas → Penicilina G

- **ACTUALMENTE….** Antibióticos que atraviesen la barrera hematoencefálica
  - Ceftriaxona 2gr/día vs Meropenem 3gr/día por vía IV → 2/4 semanas.
  - …y después: TMP-SMX vía oral al menos 1 año.

**Reacción de Jarisch-Herxheimer**

1-2 horas después
Especialmente penicilina
Clínica → fiebre de 39º a 40ºC, escalofríos, cefalea, hipotensión, y severo dolor abdominal o dolor pleurítico

# 8. ¿Cómo se trata?

- INICIALMENTE…. Tetraciclinas. 35% tasas de recidivas → Penicilina G

- **ACTUALMENTE….** Antibióticos que atraviesen la barrera hematoencefálica
  - Ceftriaxona 2gr/día vs Meropenem 3gr/día por vía IV → 2/4 semanas.
  - …y después: TMP-SMX vía oral al menos 1 año.

**¿Y los alérgicos a la penicilina?**

TMP-SMX 160/800mg cada 8 horas + estreptomicina 1 gr/día 2-4 semanas

TMP-SMX 160/800mg cada 12 horas durante un año.

# 9. ¿Cómo se monitoriza?

- Mejoramiento clínico → 7 a 21 días después del inicio del tratamiento.

- ¿**Monitorización**?
  - Hematocrito, peso corporal, mejoría de síntomas
  - Vigilancia endoscópica NO necesaria (¡la biopsias pueden confundir!)
  - Seguimiento con PCR …. ¿Mayor valor predictivo?

Ann Intern Med. 1997 Apr 1;126(7):520-7.

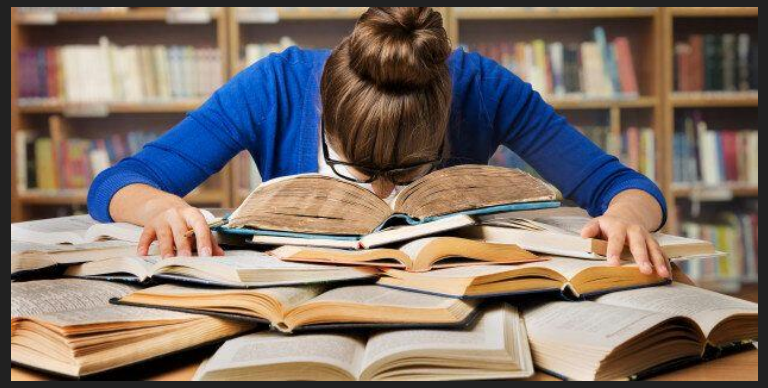
**Diagnosis and monitoring of Whipple disease by polymerase chain reaction.**

Ramzan NN[1], Loftus E Jr, Burgart LJ, Rooney M, Batts KP, Wiesner RH, Fredricks DN, Relman DA, Persing DH.

# 10. ¿Se trata y ya está?

- **¿Probabilidad de recidiva?** 17-35% pacientes
  - Relacionadas con la duración del tratamiento → tto <6 meses = ↑ R recidiva
  - + frec si PCR persiste positiva tras tratamiento
  - + frec → SNC y cardíaca (4 años tras tratamiento)
  - Monitorización durante al menos 10 años …?

# TAKE AWAY MESSAGES



1. Enfermedad de origen **INFECCIOSO**.
2. Poco frecuente.
3. **Diarrea + artritis migratorias**
    1. Infecciones agudas: neumonía/GEA
    2. "Gran imitadora": deterioro cognitivo, alteraciones neuroftalmológicas, endocarditis…
4. Diagnóstico: ¡**PCR** T. Whipple en tejido/fluidos!
    1. Posibilidad de portador asintomático
5. Tratamiento ATB: ceftri/mero + cotrimoxazol
    1. Prolongar ATB si afectación SNC
6. Tratamiento PROLONGADO → R recidivas

That's all Folks!