

Tropheryma whipplei



Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

La enfermedad de Whipple...

- Es poco frecuente, multisistémica, crónica e infecciosa.
- Incidencia inferior a 1/1.000.000 habitantes.
¿30 casos nuevos cada año?
- Afecta a hombres caucasianos de mediana edad.



En sus inicios...

- 1907: George H. Whipple describe cuadro clínico y lo atribuye a un metabolismo anormal de los lípidos.
- 1949: La tinción con Acido periódico de Schiff (PAS) permite revelar inclusiones en el interior de macrófagos.
- 1952: Paulley describe la remisión del cuadro clínico con la terapia antibiótica.
- 1961: La microscopia electrónica confirma la presencia de “cuerpos bacilares”.
- 1992: Identificación genética de

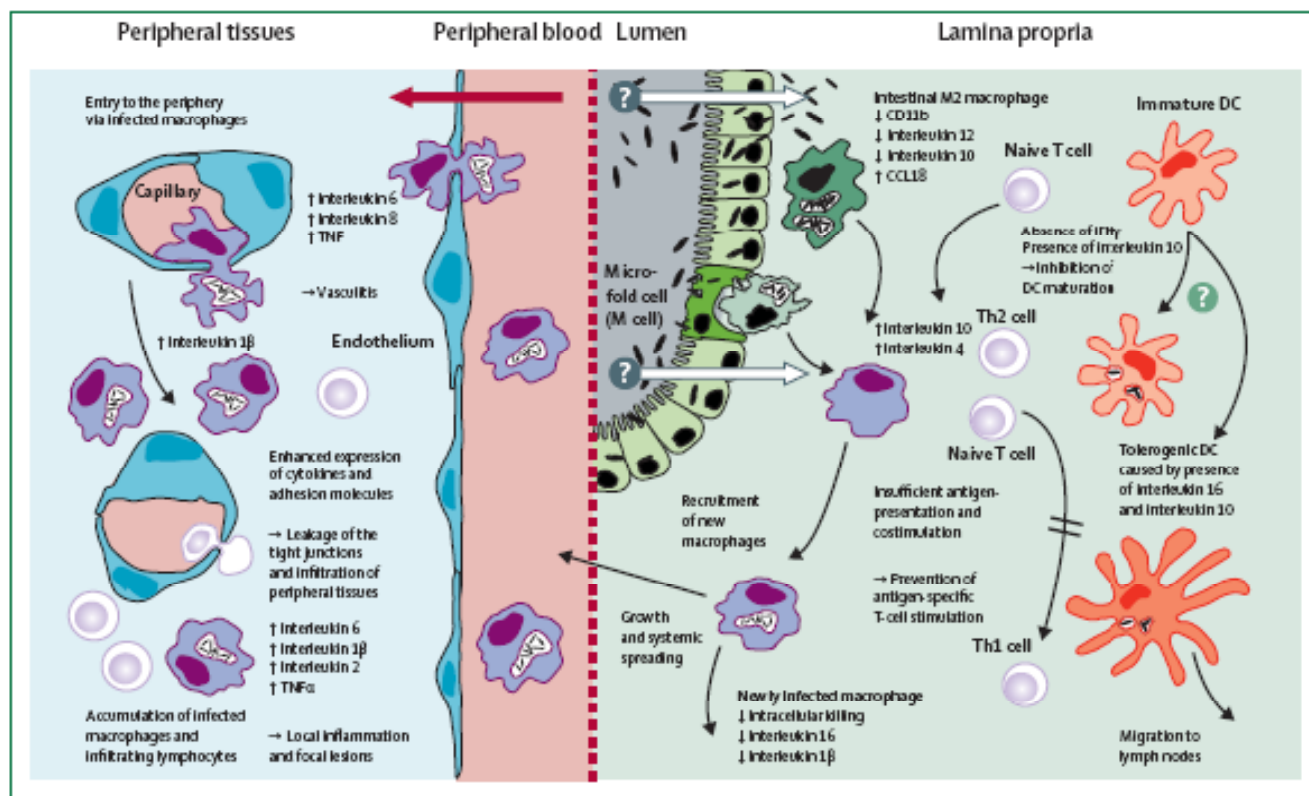


¿Dónde se halla T.Whippeli?

- Está descrito su reservorio en el suelo y aguas fecales.
- Su probable transmisión es por vía fecal-oral.
- La infección es más prevalente entre agricultores y profesiones afines.
- Existen los “portadores sanos”:
 - Entre 0.6% y 35% en saliva
 - Entre 1.5% y 7% en heces y biopsias intestinales.
 - Todos los portadores en saliva tienen



¿Cuál es su patogénesis?



Un déficit en la vía de inmunidad Th1: capaces de activar macrófagos y células citotóxicas

Síntomas clásicos

Diarrea	76%*
Pérdida de peso	92%*
Artralgias	67%*
Dolor abdominal	55%*
Linfadenopatías	60%*
Fiebre	38%*
Hipoalbuminemia	91%*
Esteatorrea	91%*
Anemia	85%*
Hiperpigmentación cutánea	45%*
Signos oculares	8%*
* Sobre 764 pacientes	

Manifestaciones gastrointestinales

- Diarrea, pérdida de peso y malabsorción.
- Adenopatías abdominales
- Con su progresión, ascitis y edema periférico.
- Estadios avanzados con manifestaciones gastrointestinales se relacionan con un 31% de afectación de SNC.



Figure 1: Classic diagnosis of Whipple's disease from the duodenum
Macroscopic view at endoscopy of a heavily affected case. Duodenum contains clumpy and dilated villi with ecstatic lymph vessels that are extensively infiltrated with macrophages.

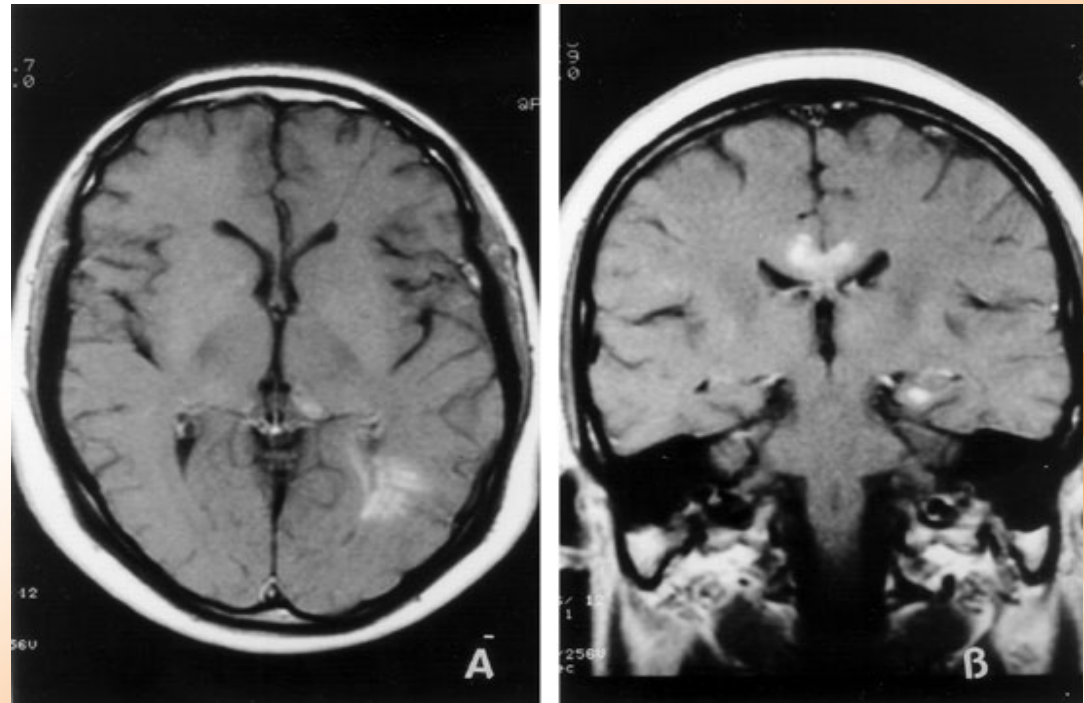
Manifestaciones neurológicas

- Entre el 10 y el 40% de los pacientes con Enf. Whipple tienen manifestaciones.
- PCR de Whipple en LCR en 50% de los infectados.
- PCR de Whipple en LCR en 70% de los infectados con clínica neurológica. De estos, el 40% tienen imagen radiológica.
- Se relaciona con la cronicidad. 10-20 años de evolución.
- Defectos cognitivos: demencia, alteración de la conciencia, confusión, etc.
- Defectos de la motilidad ocular: ¡PATOGNÓMICOS!
 - Oftalmoplejia supranuclear progresiva
 - Miorrítmia oculomasticatoria
 - Miorrítmica oculofacioesquelética

Manifestaciones neurológicas II

- Insomnio, alteración de la función hipotalámica (TSH, Cortisol, GH...)
- Epilepsia.
- Formas raras producen hidrocefalia, pseudotumorales intracerebrales, con manifestaciones secundarias a lesiones cerebrales focales.
- Ataxia cerebelosa
- Meningitis
- Oculares: uveítis, queratitis, retinitis, vitritis

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau



Manifestaciones articulares

- Oligo o poliartritis de grandes articulaciones.
- Crónica, migratoria y no deformante.
- Puede preceder al diagnóstico en varios años.
- También espondilodiscitis
- Presentación axial más infrecuente que periférica.
- Existe positividad HLA B27 en 28%.

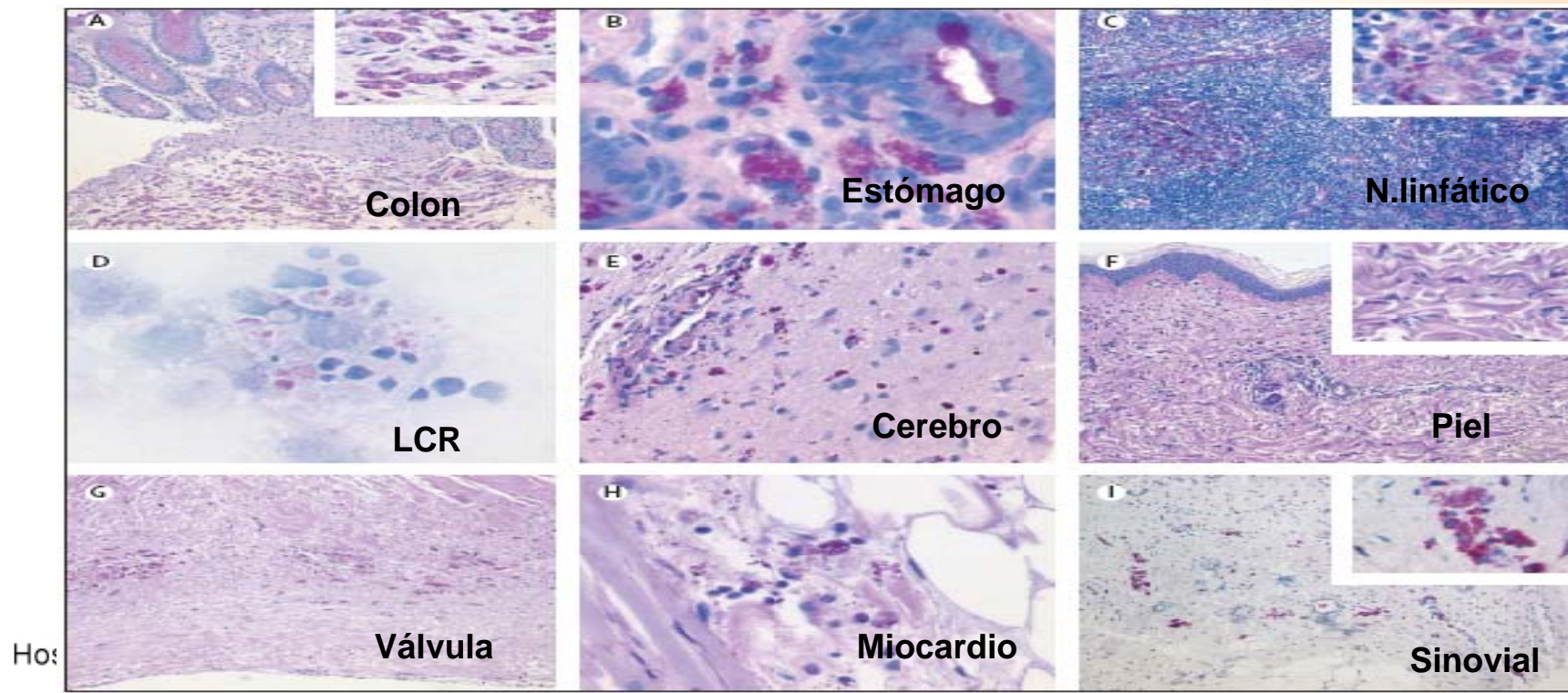


Manifestaciones cardíacas

- ENDOCARDITIS CON CULTIVOS NEGATIVOS:
se asocia con cronicidad, lentamente progresiva y similar a Fiebre Q.
- Requieren recambio valvular.
- Pericarditis está presente en más de 50% de pacientes, la mayoría asintomática.
- Miocarditis es más rara, pudiendo producir insuficiencia cardíaca o muerte súbita.

Diagnóstico

- Tinción de PAS:
 - Biopsia de duodeno (múltiples)
 - Celulas PAS positivas en cualquier órgano.

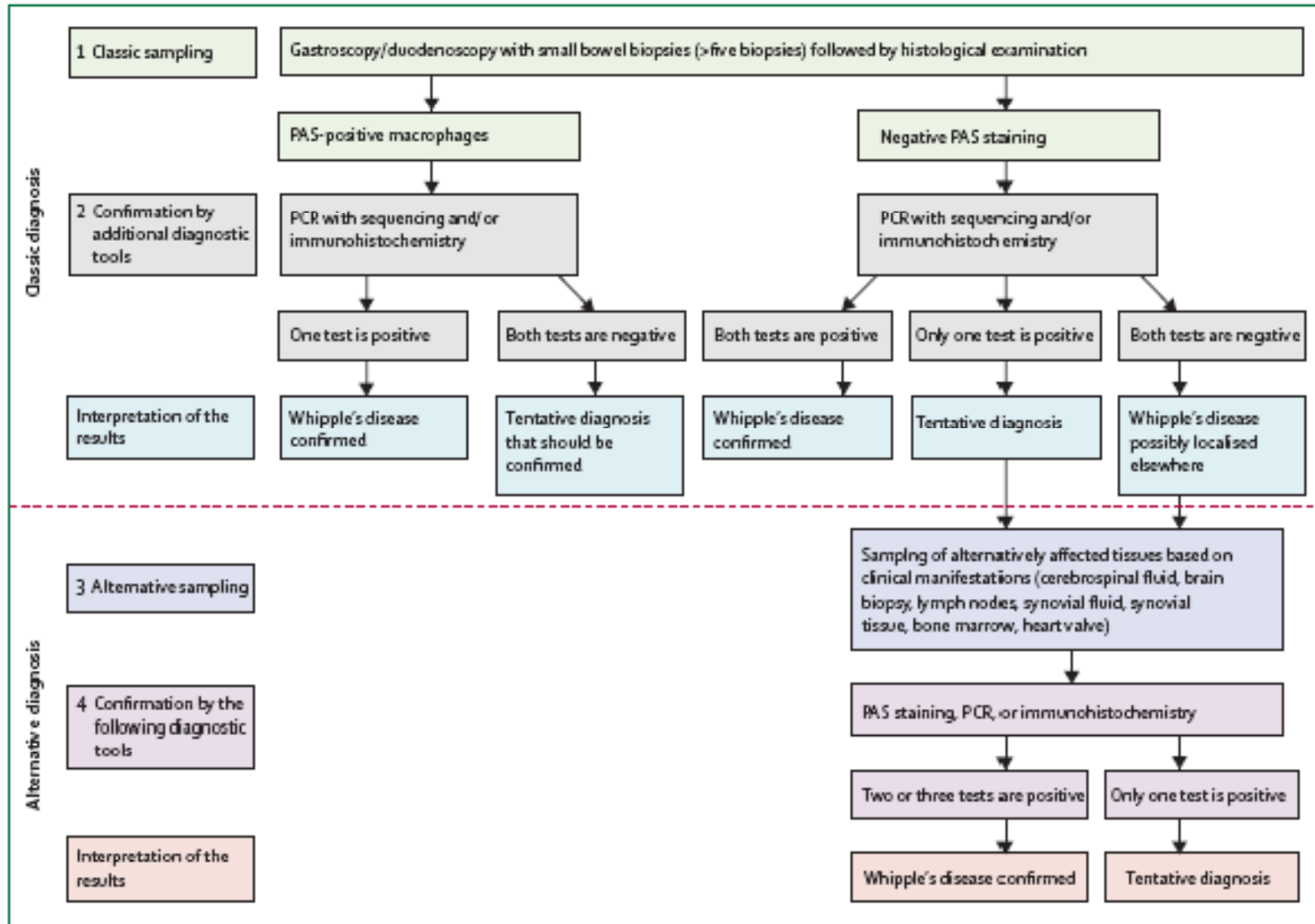


Diagnóstico II

- PCR: No indicada como screening.
Sólo si sospecha clínica.
Falsos positivos con otras bacterias o fallos de la técnica
- Inmunohistoquímica: Más sensible que PAS.
- Microscopio electrónico: No de rutina
- Cultivo: Sólo para investigación.
- Serología: 70% de los controles sanos presentaban IgGs positivas. No son un marcador útil.



Diagnóstico



Ho:

Figure 2: Hierarchic scheme for the diagnosis of Whipple's disease based on clinical symptoms

Tratamiento

- Pacientes graves: Antibióticos deben penetrar el SNC debido al riesgo de afectación inicial asintomática del SNC y de las recaídas tardías cerebrales.
 - Ceftriaxona 2g/d o Penicilina G 2MU/4h x 2 semanas
 - Prolongar hasta 4 semanas si afectación LCR o Endocarditis
 - Alérgicos a penicilina:
 - trimetoprim-sulfametoxazol 160/800mg c/8h + estreptomycin 1g/d i.m

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

- Seguir con trimetoprim-sulfametoxazol



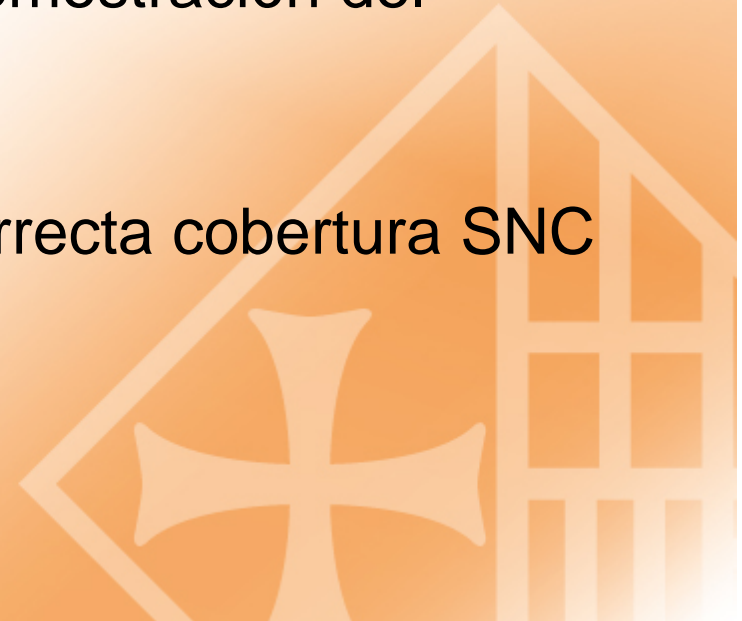
A tener en cuenta...

- Existe reacción de Jarisch-Herxheimer especialmente en las dos primeras horas y con Penicilina.
- La PCR de la mucosa duodenal se negativiza en 2-6 meses en caso de evolución favorable.
- Si persiste positiva en 6 meses, plantearse prolongar tratamiento.
- Recaídas principalmente en SNC y endocarditis (difícil penetrancia antibiótica)



En definitiva...

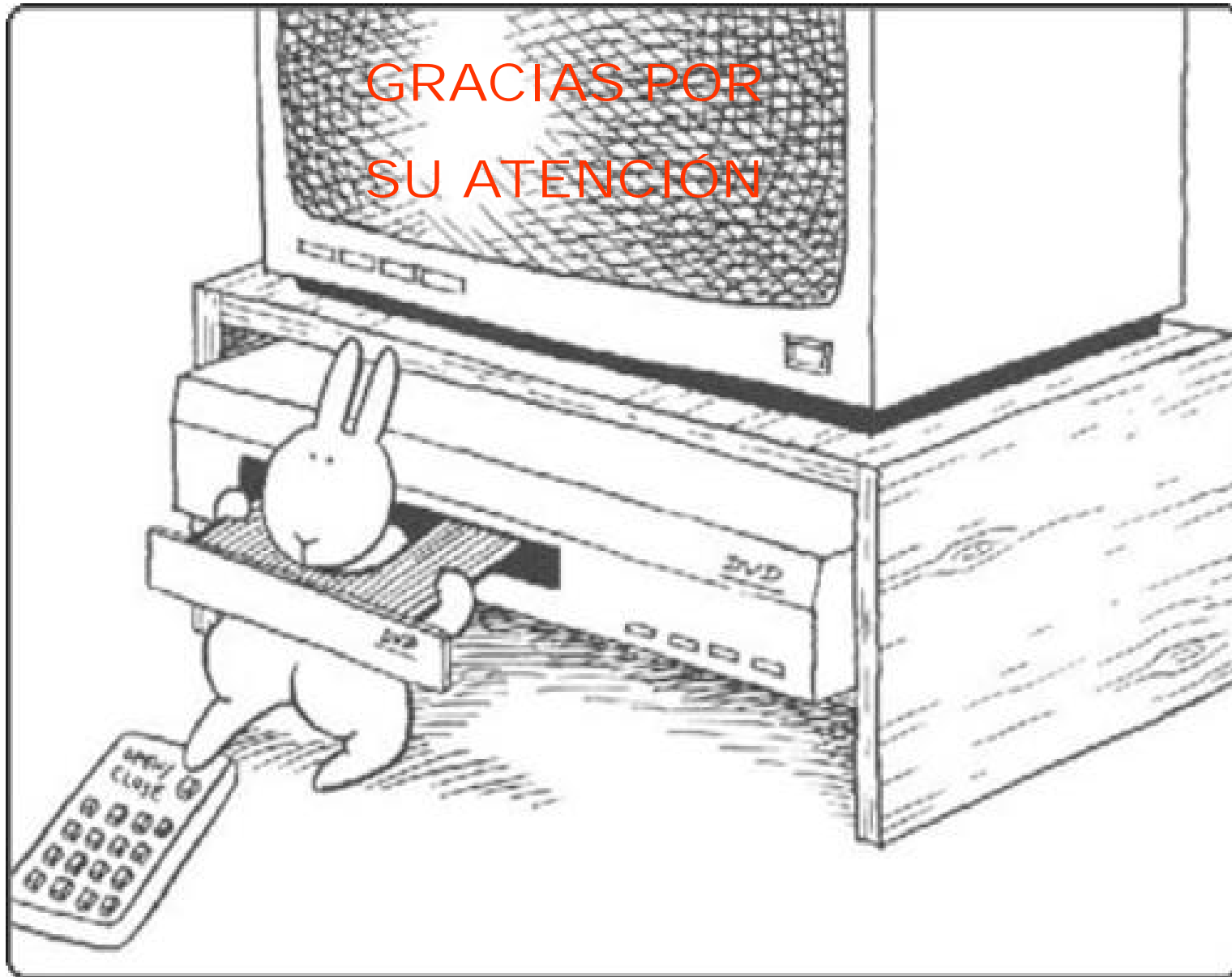
- Enfermedad infecciosa muy rara.
- Sus manifestaciones clínicas son muy diversas (para pensar si hay artralgias migratorias, pérdida de peso, dolor abdominal y clínica neurológica)
- El diagnóstico se establece con la demostración del organismo en biopsias intestinales.
- El tratamiento debe asegurar una correcta cobertura SNC y endocarditis.



Bibliografía

- T. Schneider, V. Moos, C. Loddenkeper et al. Whipple's disease: New aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infectious Dis*. March 2008; 179-186.
- Fenollar F, Puechal X, Raoult D. Whipple's disease. *N Engl J Med* 2007; **356**: 55–66.
- Schneider T, Stallmach A, von Herbay A, Marth T, Strober W, Zeitz M. Treatment of refractory Whipple disease with interferon-gamma. *Ann Intern Med* 1998; **129**: 875–77.
- Cannon WR. Whipple's disease, genomics, and drug therapy. *Lancet* 2003; **361**: 1916.
- H. A Martens, MD et al. Beneath the Surface. *AJM* 86 Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; **8**: 1–8.
- Fenollar F, Raoult D. Molecular techniques in Whipple's disease. *Expert Rev Mol Diagn* 2001; **1**: 299–309.
- Geissdorfer W, Wittmann I, Rollinghoff 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
- Bruhlmann P, Michel BA, Altwegg M. Diagnosis and therapy monitoring of Whipple's arthritis by polymerase chain reaction. *Rheumatology (Oxford)* 2000; **39**: 1427–28.
- Marth T, Kleen N, Stallmach A, et al. Dysregulated peripheral and mucosal Th1/Th2 response in Whipple's disease. *Gastroenterology* 2002; **123**: 1468–77.

GRACIAS POR
SU ATENCIÓN



Hospital de la Santa Creu i Sant Pau