

## Enfermedad de Whipple

María Teresa Pérez Gracia y Manuel A. Rodríguez Iglesias

*Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz.*

### enfermedad de Whipple

La enfermedad de Whipple (EW) fue descrita por George Whipple en 1907 en un paciente de 36 años con poliartritis migratoria, tos, diarrea con malabsorción, pérdida de peso y linfadenopatía mesentérica<sup>1</sup>. Desde esta fecha, menos de 10 casos por año han sido descritos en la bibliografía mundial<sup>2</sup>, pero a pesar de su relativa rareza, la EW no ha cesado desde su descripción de representar un modelo patológico privilegiado.

Considerada clásicamente como esencialmente digestiva (de ahí el nombre de polidistrofia intestinal) y caracterizada por un síndrome de malabsorción mortal, la EW aparece actualmente como un trastorno sistémico raro de etiología presuntamente bacteriana y patogenia desconocida que se caracteriza por artralgias, pérdida de peso, dolor abdominal y diarrea<sup>3</sup>. Este inusual complejo patológico ha sugerido o bien un defecto inmunológico o bien una forma muy poco frecuente de infección bacteriana. Así pues, la atención se ha centrado sobre todo en los aspectos inmunológicos y bacteriológicos de la enfermedad.

### Aspectos fisiopatológicos

Para realizar una interpretación fisiopatológica de la EW es necesario tener en cuenta dos componentes que son los que aparecen en las lesiones: uno macrofágico y el otro microbiano y que van a ser analizados sucesivamente.

Existe una infiltración macrofágica difusa formada por elementos que contienen gránulos citoplásmicos de gran tamaño que dan un color magenta brillante con el reactivo peryódico de Schiff (PAS)<sup>4</sup>. Con el microscopio electrónico se ven estructuras en forma de bastón (cuerpos baciliformes) dentro y junto a los macrófagos en la lámina propia intestinal, en las células epiteliales y en los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (PMN)<sup>5-7</sup> en diferentes estadios de digestión y de lisis. Esta infiltración es singularmente monomorfa, en particular en el tracto digestivo y no se asocia con ninguna reacción celular habitualmente observada en los fenómenos inflamatorios. Tal aspecto aparece en algunas otras enfermedades como la malacoplaquia<sup>8</sup> (pero en este caso el proceso es localizado), la granulomatosis séptica y, sobre todo, las lesiones observadas en el curso de las micobacteriosis atípicas asociadas al sida<sup>9-11</sup>. Estas afecciones, que provienen las tres de un déficit inmunitario, se distinguen de la EW solamente en que las inclusiones macrofágicas que las caracterizan tienen particularidades histoquímicas diferentes de las inclusiones PAS positivas típicas de la EW.

La presencia de granulomas seudoscarioídicos en la EW<sup>11-15</sup> ha hecho pensar en la posibilidad de que su causa fuera una alteración inmunitaria. También se ha sugerido una pérdida de la inmunidad humoral debido a la disminución, casi desaparición, de los plasmocitos de la lámina propia del intestino delgado en la fase aguda de la enfermedad. Pero el hecho real es que esta inmunidad no está alterada, las concentraciones de anticuerpos circulantes y de las mucosas son normales (e incluso aumentadas) y las respuestas vacunales se conservan. Bajo tratamiento, se produce una recolonización de la lámina propia por los plasmocitos, mientras que se reduce la infiltración macrofágica, y todo esto permite excluir una alteración primaria de la inmunidad humoral<sup>16</sup>.

Desde los años setenta una serie de publicaciones<sup>17-19</sup> han evocado una disfunción de la población de los linfocitos T, siendo la linfopenia habitual en la EW (el 80% de los casos) y sólo es corregida, de forma inconstante, cuando se instaura el tratamiento. Esta disfunción podría ser inespecífica, estando más bien relacionada con la enteropatía exudativa y la desnutrición que van unidas a la EW. Las pruebas cutáneas de inmunidad retardada son normales o están disminuidas y pueden ser el reflejo de la linfopenia que padecen estos enfermos. Hay que señalar que todos estos estudios son relativamente antiguos y están hechos sobre linfocitos circulantes, lo que no refleja el comportamiento de los linfocitos asociados a las mucosas.

Un estudio<sup>20</sup> sobre 16 pacientes con EW, de quienes alguno ha sido seguido secuencialmente durante años, demuestra un aumento de los linfocitos intraepiteliales, al menos en la fase aguda de la enfermedad, y una inversión en la relación CD4/CD8 en la lámina propia. Esta última anomalía también ha sido observada por otros autores<sup>12</sup> y su explicación sería que la molécula CD4 es expresada en la lámina propia pero probablemente más en los macrófagos que en los linfocitos. Esta disminución en la relación CD4/CD8 es evidente al comparar las anomalías macrofágicas de la EW tal como son descritas desde hace 20 años por microscopía electrónica<sup>21</sup> y aquellas que se observan, por ejemplo, en el curso de las micobacteriosis atípicas del sida. Estas alteraciones podrían indicar una falta de activación de uno de los brazos de la respuesta inmunitaria pero no permitirían situar el origen.

La microscopía óptica, y más todavía la microscopía electrónica, ponen en evidencia la importancia de las alteraciones macrofágicas. Los estudios secuenciales llevados a cabo con y sin tratamiento han permitido analizar las características de la invasión microbiana y de la reacción macrofágica que caracterizan la EW<sup>21</sup>. En primer lugar, las bacterias que infiltran la lámina propia sufrirán una endocitosis y serán incorporadas en las vacuolas. Estas vacuolas, descritas bajo el nombre de corpúsculos de Sieracki, se corresponden con las granulaciones PAS positivas vistas al microscopio óptico, y son muy probablemente de naturaleza fagolisosomal

Correspondencia: Dra. M.T. Pérez Gracia.  
Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina.  
Plaza Fragela, s/n. 11003 Cádiz.

Manuscrito aceptado el 27-10-1996

*Med Clin (Barc)* 1997; 109: 677-683

como lo demuestra también lo intenso de la reacción ácido fosfatásica que presentan estas inclusiones cuando se realizan estudios de histoenzimología<sup>22</sup>. Incluso en ausencia de tratamiento, el contenido de las vacuolas revela aspectos de lisis bacteriana, lo que sugiere que las capacidades de fagocitosis, bactericida y bacteriolítica están conservadas, al menos en parte. Los estudios in vitro realizados a partir de monocitos circulantes o de macrófagos mantenidos en cultivo reflejan, por el contrario, una disminución neta en la digestión de partículas de zymosan y de diversos gérmenes muertos<sup>23</sup> (colibacilos, estafilococos y levaduras). Mediante el estudio por microscopia electrónica de los macrófagos de la lámina propia<sup>21</sup> se ha sugerido que podría existir un fallo en la digestión del antígeno. La lisis de las bacterias deja en el seno de la vacuola una sustancia de naturaleza polisacárida, como se observa mediante la coloración PAS, que es degradada y reabsorbida de forma muy lenta. Las observaciones en diferentes períodos de tiempo de los macrófagos indican sucesivamente aspectos pseudomiélicinos, pasando por formas fibrilares y tubulares antes de volverse amorfos. Estos macrófagos anormales persisten durante años después de la puesta en marcha del tratamiento y aunque la enfermedad esté clínicamente resuelta. Pocos estudios<sup>24</sup> comunican la desaparición completa de estas células, aunque su densidad en el seno de la lámina propia disminuya poco a poco, al mismo tiempo que la sustancia polisacárida contenida en las vacuolas pierde sus afinidades tintoriales y sus caracteres ultramicroscópicos. La lentitud de todo el proceso comparado con la vida media de los macrófagos (algunos meses) implica que el contenido de las vacuolas puede ser recapturado por generaciones sucesivas de macrófagos que enseguida prosiguen el proceso de digestión. Esta evolución representa un modelo único con relación a otros tipos de infecciones intracelulares y a otros tipos de reacciones inmunitarias en las que interviene el macrófago y su capacidad de transformar el antígeno. La aparente incapacidad funcional de los macrófagos en la EW podría estar relacionada con una activación incompleta de los macrófagos, hecho que es observado por Cerf et al<sup>24</sup>, que notaban una débil expresión del antígeno CD25 (receptor de la interleucina 2 [IL-2]), contrastando con la expresión normal de los antígenos CD4, CD11, KIM6 y HLA-DR. Otro estudio<sup>20</sup> corrobora estos hallazgos y añade que la expresión de HLA-DR por los macrófagos está asociada además a un aumento de las inmunoglobulinas M (IgM) de membrana. Estos hechos unidos a los aspectos pseudosarcoidóticos observados en algunos tejidos (sobre todo pulmón e hígado), así como la presencia de granulomas epitelioides, tal como se describen en algunos estudios, refuerzan más si cabe la idea de un déficit de la función macrófágica. Aunque por más que lo sea, el conjunto de todos estos sucesos debe estar siempre interrelacionado con el factor microbiano característico de la afección.

En su publicación original, Whipple observó «gran número de organismos con forma de bastón» en secciones teñidas de un nódulo linfóide mesentérico y especulaba que este organismo podía ser el agente causal de la enfermedad<sup>1</sup>. Fue en 1961 cuando estas estructuras con forma de bastón fueron identificadas por microscopia electrónica como bacilos<sup>25,26</sup>. Investigaciones posteriores<sup>7,21</sup> han evidenciado que estos microorganismos tienen un aspecto bacilar uniforme y que miden alrededor de  $2 \times 0,5 \mu\text{m}$ , rodeados por una envoltura trilaminar de 20 nm con las características de bacterias grampositivas. Algunas observaciones<sup>7,27</sup> indican, además, una envuelta de aspecto periplásmico recordando la envuelta externa de las bacterias gramnegativas. A partir de estos estudios, se han realizado múltiples esfuerzos de

identificación y se ha obtenido el aislamiento por cultivo de una gran cantidad de gérmenes con características más cercanas a los grampositivos y con metabolismo aerobio, pero sin identificar el agente causal de la EW. Cabe resaltar que en la mayoría de estas publicaciones las condiciones de cultivo han sido consideradas como poco adecuadas y la naturaleza de las muestras ha sido variada (ganglios, hemocultivos y líquido yeyunal), por lo que el significado de los resultados (gérmenes saprófitos, gérmenes oportunistas en pacientes inmunodeprimidos y desnutridos) se ha puesto en duda. La presencia de corinebacterias, propionibacterias, formas L de cocos y brucelas debe considerarse con precaución<sup>28</sup>. La puesta en evidencia de un antígeno específico en el seno de los macrófagos no ha permitido identificar con exactitud un germen determinado<sup>29</sup>. Por todo esto, y sin poner en duda la importancia del factor bacteriano, la tendencia desde los años ochenta ha sido la de definir la EW como una reacción macrófágica anormal para algunos tipos de agresión microbiana. Esta hipótesis tendría la ventaja de conciliar las divergencias observadas entre los numerosos estudios bacteriológicos. De hecho, y retrospectivamente, se podría pensar que estamos ante una bacteria de crecimiento lento, aspecto que no se ha tenido en cuenta y que quizá haya sido la causa por la cual no se ha podido aislar este bacilo.

Estudios recientes<sup>30-32</sup> han permitido la identificación del bacilo de Whipple utilizando técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que están basadas en la amplificación de la secuencia del ARN ribosómico (ARNr) 16S bacteriano directamente del tejido infectado. Así, se ha podido reconstruir una secuencia de 1.321 pares de bases que corresponden al 90% del ARNr 16S de esta bacteria no caracterizada. Esta secuencia ha permitido la construcción de dos iniciadores (pw3FE y pw2RB) que pueden amplificar un producto de 284 bases considerado como específico. Este producto de PCR se encontró en 5 enfermos que padecían la EW y en ninguno de los 10 pacientes control estudiados<sup>30</sup>. De igual forma, todas estas investigaciones han permitido la construcción del árbol filogenético de este germen, incluyéndolo en las actinobacterias y proponiendo un nombre: *Tropheryma whippelii* gen. nov. sp. nov. (del griego *trophe*: nutrición, y *eryma*: barrera, porque causa malabsorción, y por el nombre de George Whipple). Estos resultados difieren de los publicados con anterioridad por Wilson et al<sup>31</sup>, que emparentaban al bacilo de la EW con *Rhodococcus equi*. Esta bacteria oportunista es filogenéticamente bastante diferente de *Tropheryma whippelii* según varios estudios<sup>30,31,33</sup>, pero hay que recordar que determina en el inmunodeprimido lesiones macrófágicas muy comparables a las que se describen en el cuadro de la EW. Así mismo, Whipple<sup>1</sup> ya remarcó la similitud de esta enfermedad con las micobacteriosis gastrointestinales, y aunque *T. whippelii* no se engloba en el grupo de las nocardias, es interesante observar que *M. paratuberculosis* y el complejo *M. avium* se han asociado con una enfermedad muy similar a la EW que ha sido observada en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>2,11,34-39</sup>. Recientemente, un estudio de dos casos de EW<sup>40</sup> mediante técnicas moleculares, en el que se utilizaron los mismos iniciadores que Relman et al<sup>30</sup>, ha permitido identificar un segundo agente causal bacteriano diferente de *T. whippelii* y encuadrado en el grupo de las nocardias, lo que genera una controversia sobre la especificidad de los iniciadores empleados.

La afección predominante del tracto digestivo podría indicar una puerta de entrada digestiva<sup>28,41</sup>, pero algunos autores citan que esta vía podría ser hematogena<sup>9,19</sup>. También es difícil entender que esta enfermedad, presumiblemente infec-

cosa, no se presente bajo la forma de focos epidémicos, ni se den casos familiares ni el porqué de su preferencia por el sexo masculino (el 85% de los casos). Igualmente, no se entiende la presencia, en algunos casos, de granulomas sarcoidósicos que no contienen ni gérmenes ni restos microbianos. Es por todo esto por lo que se están revisando de nuevo los macrófagos en los aspectos que recuerdan a los que se observan en el curso de algunas infecciones oportunistas en los individuos inmunodeficientes e incluso en los animales con enfermedad de Johne<sup>42</sup>. Todo sucede en la EW como si el fagolisosoma no pudiera realizar la digestión completa del antígeno microbiano, sea porque existe un déficit primario, sea porque la bacteria induce un déficit secundario por inhibición de la digestión lisosomal o por bloqueo de la activación. Esta alteración en la digestión podría tener como consecuencia el fallo en la presentación del antígeno al complejo mayor de histocompatibilidad. La inhibición de la función macrofágica sería mientras tanto incompleta ya que los cuerpos bacterianos muertos son progresivamente reabsorbidos en los sujetos tratados, incluso aunque el proceso se extienda durante años.

### Manifestaciones clínicas

La EW puede manifestarse de forma múltiple<sup>1,4,43</sup> con malabsorción, fiebre, hiperpigmentación cutánea, anemia, linfadenopatía, artritis, endocarditis, pleuritis, pericarditis o con síntomas del sistema nervioso central y periférico<sup>44</sup>. Enzinger et al<sup>45</sup> establecen tres estadios en la evolución de la enfermedad: el primero se caracteriza por síntomas vagos e inespecíficos, como anorexia, poliartalgias, dolor abdominal, tos y dolor torácico pleurítico, acompañado con frecuencia de febrícula o fiebre; el segundo estadio ocurre tras un período variable de hasta 20 años, predominando en el cuadro clínico pérdida de peso, diarrea y dolor abdominal; finalmente, el paciente presenta esteatorrea, caquexia, disfunción neurológica, linfadenopatía e hiperpigmentación cutánea. Por lo tanto, el espectro de cuadros clínicos en la EW es muy amplio y diverso, y se comenta en los apartados siguientes.

#### *Afectación digestiva*

El síndrome digestivo de la EW ha sido el objeto de estudios exhaustivos<sup>4,22,28,46-48</sup>. De aparición tardía en la historia natural de la enfermedad, la malabsorción es global y está unida más probablemente a las anomalías inducidas en los enterocitos que al bloqueo linfocítico que sigue a la infiltración macrofágica y bacteriana de la lámina propia. De hecho, se ha demostrado que el síndrome digestivo se atenúa muy rápidamente cuando se instaura el tratamiento, al mismo tiempo que se normaliza la función enterocítica aun persistiendo las anomalías de la lámina propia<sup>22</sup>. En el intestino delgado las lesiones se localizan fundamentalmente en la primera y segunda porción duodenal, pero pueden observarse hasta la región ileal<sup>4</sup>. El estómago y el colon pueden verse afectados aunque es excepcional. Se ha descrito atrofia de las vellosidades intestinales similar a la observada en la enfermedad celíaca<sup>49</sup>, aunque éstas también pueden tener un aspecto normal. La diarrea suele acompañarse de esteatorrea<sup>5,49</sup>, aunque también puede ser acuosa. Se observa, en la mayoría de los casos, sangre en las heces<sup>2</sup>.

El interés de la endoscopia se ha subrayado en algunos estudios<sup>50-52</sup>, y así el hallazgo endoscópico más característico es el de un patrón miliar, con punteado blanquecino-amari-llento que puede confluir formando máculas blanquecinas,

sobre una mucosa intestinal engrosada, friable, y con tendencia a presentar erosiones, petequias y sufusiones hemorrágicas<sup>53,54</sup>. También se han señalado localizaciones puramente submucosas, lo que puede plantear diversos problemas a la hora de realizar el diagnóstico<sup>48</sup>.

En la exploración radiológica se pueden observar los hallazgos habituales de los síndromes de malabsorción, siendo el dato más característico el engrosamiento de los pliegues<sup>109</sup>, aunque puede ser normal hasta en el 13% de los casos<sup>2</sup>. En ocasiones, en la tomografía computarizada (TC) abdominal se pueden visualizar adenopatías retroperineales que originan alteraciones del duodeno o desplazamiento de la cavidad gástrica.

#### *Afectación articular*

Es de carácter polimorfo y conlleva artralgi- as simples<sup>55-58</sup> en el 27% de los casos, y artritis migratorias (poliartritis seronegativas)<sup>58-61-63</sup> en el 73% de los pacientes con EW. El grupo HLA-B27<sup>64</sup> es positivo en el 30-40% de los casos.

Los signos articulares preceden, por lo general, a la aparición de los signos digestivos y en dos tercios de los pacientes con EW se observa antes de los 5 años, habiéndose descrito hasta con 30 años de anterioridad<sup>2</sup>.

El examen de las sinoviales raramente demuestra una infiltración macrofágica típica (solamente existen 3 casos documentados). Las lesiones destructivas son excepcionales. La antibioterapia es eficaz sobre las artritis<sup>58, 63, 65</sup>.

Las radiografías articulares suelen ser normales, aunque en ocasiones se observan erosiones óseas o estrechamiento del espacio articular<sup>66</sup>.

#### *Afectación pulmonar*

La afectación del pulmón en la EW se ha descrito en unos 60 pacientes, consistiendo generalmente en pleuritis, afec- ción intersticial y adenopatías hiliares. La presencia de tos seca en estos pacientes ha sido descrita por numerosos au- tores<sup>67-69</sup>, incluyendo al propio Whipple, que la describió ya en su caso original<sup>1</sup>. Enzinger et al<sup>45</sup>, en una serie de 98 pa- cientes con EW, describen la existencia de tos en el 50% de los casos, y atribuyen su patogenia a pleuritis crónica ines- pecífica, hallazgo que se ha encontrado en la autopsia del 72% de los pacientes con tos. Para estos autores, la tos se- ría un síntoma temprano, característico del primer estadio de la enfermedad y que podría presentarse varios años an- tes de desarrollarse los síntomas clásicos de la enferme- dad<sup>5,49</sup>. El peritoneo y el pericardio pueden resultar afecta- dos en la EW junto a la pleura, constituyendo una verdadera poliserositis<sup>68,70,71</sup>.

La afeción intersticial pulmonar en la EW fue establecida por Winberg et al<sup>68</sup> en 1978, al describir a un paciente de 52 años con fiebre, artralgi- as, pérdida de peso, tos crónica y diarrea, cuya radiografía de tórax reflejó una afeción in- tersticial reticulonodular. La biopsia pulmonar reveló las típi- cas estructuras bacilares PAS positivas en los macrófagos pulmonares siendo el primer caso descrito donde estas es- tructuras se visualizaron en el pulmón, confirmando el diag- nóstico por biopsia intestinal.

Dentro del contexto de la linfadenopatía generalizada des- crita en la EW<sup>49,72</sup>, pueden verse involucrados los ganglios linfáticos intratorácicos. En la radiografía de tórax se pueden observar adenopatías hiliares bilaterales con o sin afeción intersticial paralela, planteándose en primer lugar el diag- nóstico de sarcoidosis. La relación entre sarcoidosis y EW ha sido reconocida ampliamente en la bibliografía<sup>12,13,67,73-82</sup>, precediendo habitualmente la primera a la segunda en un período variable de años. Pequignot et al<sup>73</sup> ante esto se

plantean dos posibilidades: a) que exista una asociación entre ambas entidades, con una fase inicial compatible con sarcoidosis a la que seguiría una segunda etapa caracterizada por la aparición de signos de enfermedad digestiva, reagudización de la clínica respiratoria y consiguiente práctica de biopsia yeyunal diagnóstica, o b) que se trate de la misma entidad patogénica, con una fase inicial en la EW que es PAS negativa, sin síntomas digestivos y que es similar en todo a una sarcoidosis<sup>83</sup>. Rey et al<sup>76</sup> apoyan esta idea y piensan que ambas entidades están próximas, existiendo trastornos inmunológicos comunes que originan una anergia cutánea a diferentes antígenos. La formación de granulomas dependería de la reacción del sistema inmunitario frente al antígeno responsable, que sería bacteriano en el caso de la EW y desconocido en el caso de la sarcoidosis<sup>19,84</sup>.

#### *Afectación cardiovascular*

Histológicamente se observa afectación del endocardio en el 53% de los pacientes y afección de las otras tunicas en un 72-75% de los casos con EW. Alrededor del 20% de los pacientes presentan signos clínicos, de los cuales los más frecuentes son por afectación del endocardio y pericardio, y a veces alteraciones del ritmo cardíaco<sup>70,71</sup>. Las arteritis (trombosis o embolias) se producen en el 75% de los pacientes que presentan afectación cardiovascular. En general, el cuadro clínico es el de una endocarditis lenta<sup>43,85</sup> y puede ser necesario, en último extremo, un reemplazamiento valvular como se ha citado en una publicación<sup>86</sup>. De igual forma, se han señalado diferentes afectaciones cardíacas unidas a la EW, tales como miocarditis linfocitaria<sup>82,87</sup> y pericarditis constrictiva<sup>88</sup>.

Los signos cardiovasculares pueden coincidir con el síndrome de malabsorción, pero en la mayoría de los enfermos suelen ser tardíos y aparecer cuando los pacientes están bajo tratamiento y controlado el síndrome digestivo. Excepcionalmente, se ha observado la insuficiencia cardíaca como manifestación inicial de la EW<sup>89</sup>.

#### *Afectación neurológica*

Ésta ha sido el tema de múltiples publicaciones<sup>90-102</sup> y puede ser de diversa índole: demencia, parálisis diversas, en particular oculares, e hidrocefalia con hipertensión intraventricular. Tienen una característica muy particular y es la de poder evolucionar aisladamente de otros signos típicos de la EW, de ahí los considerables errores diagnósticos, y sobre todo, al igual que ocurre con las lesiones cardíacas, pueden aparecer después de haberse instaurado el tratamiento y de la aparente curación de la enfermedad. En tales casos, el diagnóstico se basa únicamente en la biopsia cerebral.

Las lesiones neurológicas se producen sobre todo en la región periependimaria, así como en la sustancia blanca subcortical, caracterizándose por zonas de hipodensidad difusas o localizadas, debido a la infiltración macrofágica, la atrofia cortical y una dilatación ventricular<sup>94,96</sup>.

#### *Otras afectaciones*

Cuando las manifestaciones clínicas de diversa índole se presentan de forma aislada, el diagnóstico de EW es difícil. Se han descrito en: afectaciones cutáneas<sup>81</sup>, hematológicas (trombopenias o trombocitosis y eosinofilia mayor)<sup>103,104</sup>, hepáticas (granulomatosis específicas o pseudosarcoidosis)<sup>14,15</sup>, oftalmológicas<sup>41,105,106</sup> y ganglionares pseudolinfomatosis<sup>107</sup>. El único síntoma que puede acompañar a todas estas manifestaciones es la fiebre prolongada y fluctuante<sup>108,109</sup>.

#### **Diagnóstico**

Durante muchos años, el diagnóstico de la EW se ha centrado en la aparición de manifestaciones intestinales, particularmente diarrea y malabsorción, junto a alteraciones histológicas características en las biopsias del tracto gastrointestinal obtenidas a través de la cápsula per oral o la gastroscopia. Estas biopsias evidencian macrófagos que contienen gránulos citoplásmicos de gran tamaño PAS positivos. En el microscopio electrónico se ven estructuras bacilares dentro y junto a los macrófagos en la lámina propia intestinal, en los leucocitos PMN y en las células epiteliales<sup>5-7</sup>. Estos macrófagos pueden encontrarse en otros tejidos (ganglios linfáticos, líquido cefalorraquídeo, cerebro, pericardio, endocardio, bazo, hígado o pulmón), y aunque no son específicos de esta enfermedad (también pueden presentarse en la tuberculosis, la sarcoidosis, la beriliosis y otras), la sustitución de casi todos los elementos celulares en la lámina propia por ellos sólo se ha observado en esta enfermedad<sup>47</sup>. Por el contrario, para algunos autores, la demostración de macrófagos PAS positivos, típicos de esta enfermedad, fuera del tracto gastrointestinal y ganglios linfáticos es muy difícil y casi imposible<sup>49,67</sup>. Esta disparidad de criterios se debe, en parte, a la escasa experiencia de los clínicos en una enfermedad de la que se han publicado pocos casos (poco más de 750 casos en el mundo<sup>109</sup> y de ellos 40 en España<sup>110-112</sup>). Debemos destacar que la serie propia más amplia publicada, debida a Fleming et al<sup>4</sup>, constaba de 29 pacientes. Dado el carácter multiorgánico de la enfermedad y su potencial evolución letal, el diagnóstico debe ser temprano para poder instaurar el tratamiento correcto.

Recientemente, Rickman et al<sup>41</sup> han publicado un artículo en el que utilizan la PCR para amplificar las secuencias de ARNr 16S bacteriano en tejidos infectados de pacientes con EW. Anteriormente, Wilson et al<sup>31</sup> utilizaron la PCR para la amplificación parcial de ARNr bacteriano en la EW. Los iniciadores de la PCR que se han desarrollado son específicos para el bacilo de Whipple (*T. whippelii*), y esta técnica es hoy día uno de los métodos estándar para el establecimiento del diagnóstico. También Müller et al<sup>113</sup> han usado la PCR para demostrar la presencia de *T. whippelii* en células mononucleares de la sangre periférica y en células obtenidas del derrame pleural (pero no en el líquido pleural sin células) de un paciente con implicación intestinal típica que había sido demostrada por biopsia. Estos investigadores, como Relman et al<sup>30,114</sup>, predecían que la PCR sería una prueba no invasiva muy valiosa en pacientes con aparición temprana y dificultad diagnóstica de EW.

Rickman et al<sup>41</sup> han hecho realidad esta predicción al utilizar la PCR para confirmar el diagnóstico de la EW en una mujer con presentación clínica inusual de síntomas oculares, sin manifestaciones gastrointestinales ni del SNC. La larga historia de artritis (10-20 años) en esta paciente seronegativa con uveítis crónica de causa desconocida despertó sospecha de EW<sup>2</sup>. La aparición de los bacilos en la muestra de vitrectomía por microscopía electrónica ayudó a establecer el diagnóstico, y la demostración de la presencia de *T. whippelii* en muestras vitreas y duodenales por PCR lo confirmaron. Así, el uso de la PCR para revelar material genómico de *T. whippelii* en una muestra de biopsia duodenal, de aspecto normal, fue de una gran importancia ya que en ella se observaba el valor potencial de la PCR al identificar el organismo de la EW incluso en aquellos casos que no presentaban manifestaciones clínicas.

Una vez que existe sospecha de EW y se ha establecido el diagnóstico, normalmente éste suele ser confirmado. La gran mayoría de los pacientes tienen afectado el intestino



proximal, y la biopsia duodenal es el procedimiento diagnóstico de elección. La tinción PAS de la muestra seleccionada señala la presencia de macrófagos espumosos por toda la lámina propia. No obstante, en la práctica se observa que sólo la lesión intestinal por el complejo *M. avium* en pacientes con sida puede ser confundida ocasionalmente con la EW<sup>115</sup>. Los macrófagos granulares en la infección por *M. avium* también se tiñen intensamente con la tinción PAS, pero se pueden distinguir fácilmente mediante la coloración de Ziehl-Neelsen (ácido-alcohol resistente), que es positiva en pacientes infectados con el complejo *M. avium* y negativa en aquellos con EW.

El diagnóstico no es tan fácil en los pacientes que tienen lesionado el intestino delgado<sup>2</sup>. Además, los macrófagos que se encuentran en muchos tejidos normales, así como aquellos afectados por otros procesos de la enfermedad, se tiñen fuertemente con tinción PAS. Los macrófagos que contienen lípidos (lipófagos) en la mucosa gástrica, los macrófagos que contienen mucina (mucífagos) en la mucosa colónica y los macrófagos en linfonódulos, e incluso en muestras del cerebro, son a menudo confundidos con los macrófagos observados en la EW. La aparición de los bacilos de Whipple en el microscopio electrónico es altamente característica<sup>2</sup> y no se conoce ningún otro bacilo con ese aspecto tan específico<sup>2,116</sup>.

El estudio de Rickman et al<sup>41</sup> aclara el problema al establecer un diagnóstico de la EW en pacientes con presentaciones inusuales. Como se ha comprobado en el apartado de «Manifestaciones clínicas», éstas son de diversa índole y particularmente problemáticas cuando no van acompañadas por síntomas gastrointestinales. En este orden de cosas, cabe resaltar la dificultad clínica e histológica a la hora de realizar el diagnóstico diferencial entre la sarcoidosis y la EW<sup>67,73</sup>. En estos casos, las biopsias pulmonares obtenidas antes de la aparición de los síntomas gastrointestinales revelaron granulomas epitelioides que no se tiñeron con PAS, siendo inicialmente diagnosticados como sarcoidosis y excluyendo el diagnóstico de EW, lo que conducía a retrasos en el tratamiento. Por lo tanto, la prueba PCR para *T. whippelii* podría tener valor actualmente en pacientes con sarcoidosis, y si ésta es negativa sería de gran valor diagnóstico excluyente.

La disponibilidad de la PCR para el diagnóstico de la EW es de gran importancia<sup>117</sup> ya que simplificaría en gran medida el diagnóstico en muestras no intestinales y puede reflejar que la incidencia de la enfermedad es mayor de la que se ha descrito. Si se pudiera demostrar que los leucocitos de la sangre periférica siempre contienen material genómico de *T. whippelii* en pacientes con EW, pero no en controles, entonces tendríamos una prueba no invasiva muy adecuada para el diagnóstico de la enfermedad.

La PCR parece constituir una nueva e importante herramienta diagnóstica para muchas enfermedades de posible origen bacteriano<sup>118</sup>, y la EW es, en estos momentos, un ejemplo más.

### Tratamiento

Normalmente, la EW salvo raras excepciones responde de forma espectacular al tratamiento antibiótico. De igual forma, se ha observado que para evitar las recaídas, que ocurren en alrededor del 20% de los casos, el tratamiento debe ser prolongado, la mayoría de los autores aconsejan entre 1-2 años<sup>28</sup> y algunos lo recomiendan de forma indefinida<sup>119</sup>, ya que cuando estas recaídas se producen no suelen responder a un nuevo ciclo de tratamiento antibiótico<sup>120</sup>. Es muy importante el correcto diagnóstico de la EW ya que de

no ser así, el pronóstico es marcadamente desfavorable, incluso mortal<sup>49</sup>.

Las modalidades terapéuticas son muy variables y prácticamente todos los antibióticos propuestos han resultado eficaces en diverso grado. Como se ha dicho en esta revisión, las biopsias yeyunales sucesivas demuestran la desaparición muy rápida de las bacterias contenidas en el espacio intersticial y no son identificables en los macrófagos en los meses que siguen a la puesta en marcha del tratamiento<sup>20,21,56</sup>. Pero estos éxitos contrastan con la aparición de recaídas<sup>105</sup> o de localizaciones extradigestivas, las cuales se sabe ahora que pueden aparecer años después de que se haya producido una aparente recuperación clínica y una desaparición de los problemas digestivos y articulares<sup>119</sup>. Asimismo, se puede observar la persistencia de focos microbianos, particularmente en el sistema nervioso central (SNC)<sup>97</sup>, que escapan al efecto de algunos antibióticos que tienen mala difusión<sup>121</sup>. Por esto es por lo que se tiende a proponer la utilización de antibióticos que atraviesan la barrera hematoencefálica como la trimetoprima-sulfametoxazol<sup>24,43,55,64,78,106,122,123</sup> (actualmente, el antibiótico de elección), la ceftriaxona<sup>124</sup>, la cefixima<sup>94</sup> y/o la rifampicina<sup>125</sup>.

El parámetro más importante para vigilar y prever la evolución de la EW es la presencia o ausencia de bacilos en la biopsia intestinal<sup>17,49</sup>, de forma que la reaparición de éstos anuncia la recaída clínica después de suspender los antibióticos. Es importante, por lo tanto, la realización de un seguimiento clínico tras la supresión del tratamiento que se basaría en realizar biopsia en el caso de que el paciente no responda al tratamiento o si existe recaída clínica<sup>106</sup>.

Aunque existan focos microbianos residuales, se ignora si ellos son intra o extracelulares. Todos los antibióticos, incluso los difundibles, no penetran en los macrófagos y sobre todo no son eficaces sobre las bacterias intracelulares ni intraliosomales. Por todos estos motivos las cuestiones del tratamiento óptimo y de su duración son muy variables y se siguen estudiando.

### Conclusión

La EW, aunque descrita en 1907, constituye una afectación interesante desde el punto de vista de las relaciones huésped-bacteria y poco conocida, en la que se produce un amplio espectro de cuadros clínicos, algunos de ellos muy graves y donde numerosas preguntas quedan en suspenso. Son necesarias investigaciones futuras que permitan no sólo la caracterización total del microorganismo, sino también conocer más profundamente las características de esta enfermedad, es decir, vías de transmisión, patogenia y epidemiología, que abran nuevas perspectivas para el diagnóstico, prevención y tratamiento de esta enigmática enfermedad.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Whipple GH. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissue. Bull Johns Hopkins Hosp 1907; 18: 382-391.
- Dobbins WO III. Whipple's disease. Springfield: Charles C. Thomas, 1987; 242-253.
- Zigheboim J, Carpenter HA, Talley NJ. A patient with diarrhea, arthralgias and fever. Gastroenterology 1993; 105: 923-930.
- Fleming JL, Wiesner RH, Shorter RG. Whipple's disease: clinical, biochemical and histopathologic features and assessment of treatment in 29 patients. Mayo Clin Proc 1988; 63: 539-551.
- Mischke LW, Blümcke S, Fritsche D, Kuchemann K, Schüller HW, Grözinger KH. Whipple's disease: etiopathogenesis, treatment, diagnosis and clinical course; case report and review of the world literature. Acta Hepato-Gastroenterol 1974; 21: 307-326.
- Dobbins WO III, Ruffin JM. A light and electron-microscopic study of

- bacterial invasion in Whipple's disease. *Am J Pathol* 1967; 51: 225-242.
7. Dobbins WO III, Kawanishi H. Bacillary characteristics in Whipple's disease: an electron-microscopic study. *Gastroenterology* 1981; 80: 1.468-1.475.
  8. Julie C, Rouveix E. Malakoplakie ou pseudo-maladie de Whipple? A propos d'un granulome bronchique chez un patient atteint du SIDA. *Ann Pathol* 1992; 12: 43-44.
  9. Ament MF, Ochs HD. Gastrointestinal manifestations of chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 1979; 300: 920-921.
  10. McClure J. Malakoplakia. *J Pathol* 1983; 140: 275-330.
  11. Gillin JS, Urmacher C, West R, Shike M. A disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* in AIDS mimicking Whipple's disease. *Gastroenterology* 1983; 85: 1.187-1.191.
  12. Chaidong CHO, Linscher WG, Hirschhorn MA, Ashutosh K. Sarcoid like granulomas as an early manifestation of Whipple's disease. *Gastroenterology* 1984; 82: 941-947.
  13. Spapen HD, Segers O, De Wit N, Goossens A, Buydens P, Dierckx R et al. Electron microscopic detection of Whipple's bacillus in sarcoid like periodic acid-Schiff-negative granulomas. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 640-643.
  14. Brisseau JM, Rodat J, Fuzelin F, LeBodic L, Lucas J, Harousseau JL et al. Localisations granulomateuses hépatiques au cours de la maladie de Whipple. *Arch Anat Cytol Pathol* 1984; 32: 361-364.
  15. Saint Marc Girardin MF, Zafrani ES, Chaumette MT, Delchier JC, Meureau JM, Dhumeaux D. Hepatic granulomas in Whipple's disease. *Gastroenterology* 1984; 86: 753-756.
  16. Cerf M, Hurez D, Marche C, Debray C. Étude des plasmocytes de l'intestin grêle au cours de la maladie de Whipple. *Presse Med* 1970; 48: 2.127-2.129.
  17. Martin FF, Vilseck J, Dobbins WO III. Immunological alteration in patients with treated Whipple's disease. *Gastroenterology* 1972; 63: 6-18.
  18. Lebodich MF, Delumeau G, Hamza H. Aspects immunologiques de la maladie de Whipple. *Gastroenterol Clin Biol* 1977; 1: 9-21.
  19. Dobbins WO III. Is there an immune deficit in Whipple's disease? *Dig Dis Sci* 1981; 26: 247-252.
  20. Ectors N, Geboes K, De Vos R, Heibuchel HP, Rutgeerts PJ, Desmet VJ et al. Whipple's disease: an histological, immunocytochemical and electron microscopic study of the immune response in the small intestinal mucosa. *Histopathology* 1992; 21: 1-12.
  21. Marche C, Metayer J, Laumonier R. La maladie de Whipple. Evolution des lésions ultrastructurales de la muqueuse intestinale au cours de l'antibiothérapie. *Ann Anat Pathol* 1973; 18: 309-328.
  22. Ganter P, Marche C, Delesque M. Étude histoenzymologique de la muqueuse intestinale dans 5 cas de maladie de Whipple. Evolution sous traitement antibiotique. *Ann Anat Pathol* 1974; 19: 97-116.
  23. Bjerknes R, Laerum OD, Odgaard S. Impaired bacterial degradation by monocytes and macrophages from a patient with Whipple's disease. *Gastroenterology* 1985; 89: 1.139-1.146.
  24. Cerf M, Marche C, Ciribilli JM. Maladie de Whipple: un responsable ou plusieurs? *Presse Med* 1995; 24: 119-128.
  25. Cheers WC JR, Ashworth CT. Electron microscopic study of the intestinal mucosa in Whipple's disease: demonstration of encapsulated bacilli-like bodies in the lesion. *Gastroenterology* 1961; 41: 129-138.
  26. Yardley JH, Hendrix TR. Combined electron and light microscopy in Whipple's disease: demonstration of «bacillary bodies» in the intestine. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1961; 109: 80-98.
  27. Silva MT, Macedo PM, Moura-Nunes JF. Ultrastructure of bacilli and the bacterial origin of the macrophagic inclusions in Whipple's disease. *J Gen Microbiol* 1985; 131: 1.001-1.013.
  28. Cerf M. Maladie de Whipple. Étude clinique, bactériologique et biologique. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1972; 8: 253-266.
  29. Keren DF, Weisburger WR, Yardley JH. Whipple's disease: demonstration by immunofluorescence of similar bacterial antigens in macrophages from three cases. *Johns Hopkins Med J* 1976; 139: 51-59.
  30. Relman DA, Schmidt TM, McDermott RP, Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 293-301.
  31. Wilson KH, Blitchington R, Frothingham R, Wilson JAP. Phylogeny of the Whipple's disease associated bacterium. *Lancet* 1991; 338: 474-475.
  32. Steinman CR, Rumore P. Identification of the Whipple's disease bacillus. *N Engl J Med* 1993; 328: 62-63.
  33. Relman DA, McDermott RP, Schmidt TM. Identification of the Whipple's disease bacillus. *N Engl J Med* 1993; 328: 63.
  34. Strom RL, Gruninger RP. AIDS with *Mycobacterium avium-intracellulare* lesions resembling those of Whipple's disease. *N Engl J Med* 1983; 309: 1.323-1.324.
  35. Roth RI, Owen RL, Keren DF. AIDS with *Mycobacterium avium-intracellulare* lesions resembling those of Whipple's disease. *N Engl J Med* 1983; 309: 1.324-1.325.
  36. Wang HH, Tollerud D, Danar D, Hanff P, Gottesdiener K, Rosen S. Another Whipple-like disease in AIDS? *N Engl J Med* 1986; 314: 1.577-1.578.
  37. Dionisio D, Di Lollo S, Orsi A, Pecile P, Tortoli E, Gabbrilli M et al. La patologia microbica intestinale in AIDS. Contributo casistico. *Recent Prog Med* 1991; 82: 140-147.
  38. Maliha GM, Hepps KS, Maia DM, Gentry KR, Fraire AE, Goodgame RW. Whipple's disease can mimic chronic AIDS enteropathy. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 79-81.
  39. Veys EM, Mielants H. Enteropathic arthritis, uveitis, Whipple's disease, and miscellaneous spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5: 420-427.
  40. Harmsen D, Heesemann J, Brabletz T, Kirchner T, Muller-Hrmelink HK. Heterogeneity among Whipple's disease associated bacteria. *Lancet* 1994; 343: 1.288.
  41. Rickman LS, Freeman WR, Green WR, Feldman ST, Sullivan J, Rusack V et al. Brief report: uveitis caused by *Tropheryma whippelii* (Whipple's bacillus). *N Engl J Med* 1995; 332: 363-366.
  42. Smith HA, Jones TE, Hunt RD. Paratuberculosis (John's disease). En: *Veterinary pathology* (4.<sup>a</sup> ed.), 1972; 632-640.
  43. Haastrup B, Knudsen JB. Mb. Whipple. En *sjoelden systemsydrom med multiple manifestationsformer*. *Ugeskr Laeger* 1993; 155: 3.033-3.035.
  44. Trier JS. Whipple's disease. En: *Sleisenger MH, Fordtran JJ, editor. Gastrointestinal disease* (5.<sup>a</sup> ed.). Filadelfia: WB Saunders, 1983; 1.118-1.127.
  45. Enzinger FM, Helwig EB. Whipple's disease. A review of the literature and report of fifteen patients. *Virchows Arch Path Anat* 1963; 336: 238-269.
  46. Caroll J, Julien C, Bonneville B. La maladie de Whipple: revue et acquisitions récentes. *Rev Fr Etud Clin Biol* 1965; 10: 362-380.
  47. Laumonier R, Marche C, Metayer J. Anatomie pathologique de la maladie de Whipple. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1972; 8: 267-278.
  48. Ribaux C, Saguem MH, Allaz AF, Kovacsics T. Whipple's disease. Involvement of the small intestine with submucosal presentation. *Ann Pathol* 1990; 10: 191-193.
  49. Maizel H, Ruffin JM, Dobbins WO III. Whipple's disease: a review of 19 patients from one hospital and a review of the literature since 1950. *Medicine (Baltimore)* 1970; 49: 175-205.
  50. Geboes K, Ectors N, Heibuchel H, Rutgeerts P, Desmet V, Vantrappen G. Whipple's disease: the value of upper gastrointestinal endoscopy for diagnosis and follow-up. *Acta Gastroenterol Belg* 1992; 55: 209-219.
  51. Feldman M, Price G. Intestinal bleeding in patients with Whipple's disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 1.207-1.209.
  52. Aloy-Duch A, Callejero-Baguena A, Murcia-Mesa C, Leal-Pérez JR, Fernández-Rosaenz H, Paz-Pachon R et al. Oclusión de colon en la enfermedad de Whipple. *Rev Esp Enferm Dig* 1993; 84: 263-266.
  53. Domínguez F, Sans C, Boixeda D. Enfermedad de Whipple: aspectos endoscópicos y utilidad de la biopsia endoscópica en el diagnóstico y seguimiento. *Gastroenterol Hepatol* 1989; 12: 33-35.
  54. Rieman JF, Rosch W. Synopsis of endoscopic and related morphological finding in Whipple's disease. *Endoscopy* 1978; 10: 98-103.
  55. Gaist D, Ladefoged K. Morbus Whipple. *Ugeskr Laeger* 1993; 155: 3.394-3.396.
  56. Conduto R, Dos Santos JN, Brito D, Madeira H. Doença de Whipple. *Acta Med Port* 1992; 5: 499-502.
  57. Riederer J. Alterer patient mit arthralgien, fieberschub, schwache, und gewichtsabnahme. Diagnose eines Morbus Whipple durch PCR-nachweis von *Tropheryma whippelii*. *Fortschr Med* 1995; 113: 70-72.
  58. Robert d'Eshogues J, Delcambre B, Defrance D. Les manifestations articulaires de la maladie de Whipple. *Rev Rhum* 1976; 43: 565-573.
  59. Meier J, Berwanger I, Zangana N, Hellerich O. Morbus Whipple mit unauffälliger duodenalhistologie eine kasuistik und übersicht. *Z Rheumatol* 1994; 53: 352-362.
  60. Labenz J, Peitz U, Madeya S, Wiczorek M, Erdelkamp J, Borsch G. Arthralgien, gewichtsverlust und polyserositis als leitsymptome eines Morbus Whipple. *Med Klin* 1993; 88: 427-431; 448.
  61. Remadi S, Starobinski M, Widgren S. Atteinte de la moelle osseuse en cas de maladie de Whipple. *Ann Pathol* 1992; 12: 188-192.
  62. Berthelot JM, Dao T, Bregeon C, Maugars Y, Prost A. Rhumatisme palindromique revelateur de maladie de Whipple. Étude a partir de deux cas personnels. *Rev Rhum Ed Fr* 1994; 61: 44-48.
  63. Scheib JS, Quinet RJ. Whipple's disease with axial and peripheral joint destruction. *South Med J* 1990; 86: 684-687.
  64. Blaison D, Carteret E, Renard P, Le Louargant M, Diebold MD, Lecocq P et al. Un cas de maladie de Whipple avec spondylarthrite ankylosante traite par trimethoprime-sulfamethoxazole. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris)* 1991; 27: 51-55.
  65. Weiner SR, Utsinger P. Whipple disease. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 15: 157-167.
  66. Levine ME, Dobbins WO. Joint changes in Whipple's disease. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 79-93.
  67. Rodarte JR, Garrison CO, Holley KE, Fontana RS. Whipple's disease simulating sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1972; 129: 479-482.
  68. Winberg CD, Rose ME, Rappaport H. Whipple's disease of the lung. *Am J Med* 1978; 65: 873-880.
  69. Pastor BM, Geerken RG. Whipple's disease presenting as pleuropneumonitis. *Am J Med* 1973; 55: 827-831.
  70. McAlister HA, Fenoglio JJ. Cardiac involvement in Whipple's disease. *Circulation* 1975; 52: 152-156.
  71. Lie JT, Davis JS. Pancarditis in Whipple's disease: electron microscopic demonstration of intracardiac bacillary bodies. *Am J Clin Pathol* 1976; 66: 22-30.

72. De Wazieres B, Fest T, Litzler JF, Simon G, Rohmer P, Dupond JL. Cavitations ganglionnaires mesenteriques dans la maladie de Whipple. A propos d'un cas. J Radiol 1993; 74: 661-663.
73. Pequignot H, Morin Y, Grandjouan S, Guerre J, Liot F, Deslignieres S et al. Sarcoidosis et maladie de Whipple. Association? Relation? Ann Med Intern 1976; 127: 797-805.
74. Newman B, Pope RH. A case of intestinal lipodystrophy (Whipple's disease) simulating Boeck's sarcoid. Gastroenterology 1948; 11: 120-126.
75. Otto HF, Siemssen J, Sill V. Zur differentialdiagnose von morbus Whipple and sarkoidose (Klinisch-biopsische Untersuchungen). Deutsche Medizin Wochenschrift 1972; 36: 1.343-1.347.
76. Rey D, Pasquali JL, Rauscher M, Storck D. Forme pseudosarcoïdosi- que de la maladie de Whipple. Rev Med Interne 1987; 8: 69-70.
77. Gentric A, Jouquan J, Volant A, Cledes J, Maladie de Whipple et sarcoïdose: une association et... un piège diagnostique! Rev Med Interne 1987; 8: 444-445.
78. Diaz Lobato S, González Ruiz JM, Granado S, Bolado PR, García Tala- vera I, Pino JM et al. Sarcoidosis y enfermedad de Whipple: ¿asocia- ción o relación? Rev Clin Esp 1992; 190: 184-186.
79. Cariou D, Clerc D, Durandin M, Berge E, Quillard J, Bisson M. Forme pseudo-sarcoïdosi- que de la maladie de Whipple. Interet diagnostique du traitement. Rev Med Interne 1993; 14: 351.
80. Sola-Alberich R, Martínez-Araque MJ, Pascual-Torres D, Alonso-Villa- verde-Lozano C. Granulomas periféricos pseudosarcoïdóticos: una mani- festación de la enfermedad de Whipple. Med Clin (Barc) 1993; 101: 79.
81. Frenk E, Merot Y, Pérez I, Chamot AM, Gerster JC. Maladie de Whipple á presentation cutanée sarcoïdosi- que. Ann Dermatol Venereol 1991; 118: 115-118.
82. Southern JF, Moscicki RA, Magro C, Dickersin GR, Fallon JT, Bloch KJ. Lymphedema, lymphocytic myocarditis, and sarcoidlike granulo- matosis: manifestations of Whipple's disease. JAMA 1989; 261: 1.467- 1.470.
83. Rook GA, Stanford JL. Slow bacterial infections or autoimmunity? Im- munal Today 1992; 13: 160-164.
84. Relman DA. The identification of uncultured microbial pathogens. J In- fect Dis 1993; 168: 1-8.
85. Wendler D, Mendoza E, Schleiffer T, Zander M, Maier M. *Tropheryma whippelii* endocarditis confirmed by polymerase chain reaction. Eur Heart J 1995; 16: 424-425.
86. Wright LB, Hiratzka LF, Crossland L. Aortic insufficiency requiring valve replacement in Whipple's disease. Ann Thor Surg 1978; 25: 466-469.
87. Pelech T, Fric P, Huslarova A, Jirasek A. Interstitial lymphocytic myo- carditis in Whipple's disease. Lancet 1991; 337: 553-554.
88. Freychet L, Duboc D, Guérin F, Chomette G. Péricardite constrictive et maladie de Whipple. Arch Mal Coeur 1990; 83: 1.729-1.732.
89. Viguera I, Mora A, Jordán A, Bonilla F. Insuficiencia cardíaca como manifestación inicial de la enfermedad de Whipple. Med Clin (Barc) 1995; 105: 158.
90. Powers JM, Rawe SE. A neuropathologic study of Whipple's disease. Acta Neuropathol 1979; 48: 223-226.
91. Schmitt BP, Richardson H, Smith E, Kaplan R. Encephalopathy com- plicating Whipple's disease. Ann Intern Med 1981; 94: 51-52.
92. Feurle GH, Volk B, Waldherr R. Cerebral Whipple's disease with negati- ve jejunal histology. N Engl J Med 1979; 300: 907-908.
93. Ryser RJ, Locksley RM, Eng SG. Reversal of dementia associated with Whipple's disease by trimethoprim-sulfamethoxazole, drugs that pene- trate the blood brain barrier. Gastroenterology 1984; 86: 745-752.
94. Wroe SJ, Pires M, Harding B. Whipple's disease confined to the CNS presenting with multiple intracerebral mass lesions. Gut 1991; 22: 989-992.
95. Bleibel JM, Cabane J, Kardoun J. Maladie de Whipple á forme hypo- thalamique. Ann Med Interne 1983; 134: 723-727.
96. Davion T, Rosat P, Sevestre H. MR imaging of CNS relapse of Whipple disease. J Comput Assist Tomogr 1990; 14: 815-817.
97. Cooper GS, Blades EW, Remler BF, Salata RA, Bennert KW, Jacobs GH. Central nervous system Whipple's disease: relapse during therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole and remission with cefixime. Gas- troenterology 1994; 106: 782-786.
98. Kitamura T. Brain involvement in Whipple's disease. Acta Neuropathol 1975; 33: 275-278.
99. Romanul FC, Radvany J, Rosales RK. Whipple's disease confined to the brain: a case studied clinically and pathologically. J Neurol Neuro- surg Psychiatry 1977; 40: 901-909.
100. Pollock S, Lewis PD, Kendall B. Whipple's disease confined to the ner- vous system. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1981; 44: 1.104-1.109.
101. Adams M, Rhyner PA, Day J, DeArmond S, Smuckler EA. Whipple's di- sease confined to the central nervous system. Ann Neurol 1987; 21: 104-108.
102. Wroe SJ, Pires M, Harding B, Youl BD, Shorvon S. Whipple's disease confined to the CNS presenting with multiple intracerebral mass le- sions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54: 989-992.
103. Herremán G, Gentilini M, Danis M, Brucker G, Marche C. Un cas de maladie de Whipple avec éosinophilie. Ann Med Interne 1977; 128: 972-978.
104. Jarolim DR, Parker GA, Sheehan WW. Bone marrow involvement by Whipple bacillus. J Infect Dis 1991; 163: 1.169-1.170.
105. Orssaud C, Poisson M, Gardeur D. Myosite orbitaire, recidive d'une maladie de Whipple. J Fr Ophtalmol 1992; 15: 205-208.
106. Schrenk M, Metz K, Heiligenhaus A, Layer P, Bornfeld N, Wessing A. Augenbeteiligung bei Morbus Whipple. Klin Monatsbl Augenheilkd 1994; 204: 538-541.
107. Matuchansky C, Rambaud JC, Bernier JJ. Lymphographie et maladie de Whipple. J Radiol Electrol 1970; 51: 29-34.
108. Dobbins WO III, Klipstein FA. Chronic infections of the small intestine. En: Yamada T, Alpers DH, Owyang C, Powell DW, Silverstein FE, edito- res. Textbook of Gastroenterology (Vol. 2). Filadelfia: JB Lippincott, 1991; 1.472-1.485.
109. Gaist D, Ladefoged K. Whipple's disease. Scand J Gastroenterol 1994; 29: 97-101.
110. Ojeda E, Redondo J, Lapaza J, Ruiz I, Alzate LF. Enfermedad de Whip- ple: manifestaciones neurológicas y revisión de los casos publicados en la bibliografía nacional. Rev Clin Esp 1988; 183: 365-367.
111. Ruiz Montes F, Puig Ganau T, Reñé Espinet JM, Rubio Caballero M. Enfermedad de Whipple: revisión de la bibliografía española, compara- ción con la bibliografía internacional y aportación de un nuevo caso. Rev Esp Enf Ap Digest 1988; 74: 679-685.
112. Gisbert JP, Martín Scapa MA, Álvarez Baleriola I, Moreira Vicente V, Hernández Ranz F. Enfermedad de Whipple: una entidad a tener en cuenta. Rev Clin Esp 1995; 195: 627-632.
113. Müller C, Stain C, Burghuber O. *Tropheryma whippelii* in peripheral blood mononuclear cells and cells of pleural effusion. Lancet 1993; 341: 701.
114. Relman DA. PCR-based detection of the uncultured bacillus of Whip- ple's disease. En: Persing DH, Smith TF, Tenover FC, White TJ, edito- res. Diagnostic molecular microbiology: principles and applications. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1993; 496-500.
115. Vázquez JL, Yáñez J, Durán J, Arnal F. Infection by *Mycobacterium avium-intracellulare* in AIDS: endoscopic duodenal appearance mimic- ging Whipple's disease. Endoscopy 1988; 20: 279-280.
116. Dobbins WO III. The diagnosis of Whipple's disease. N Engl J Med 1995; 332: 390-392.
117. Lowsky R, Archer GL, Fyles G, Minden M, Curtis J, Messner H et al. Diagnosis of Whipple's disease by molecular analysis of peripheral blo- od. N Engl J Med 1994; 331: 1.343-1.346.
118. Blum HE. Polymerasekettenreaktion. Prinzip und klinische relevanz. Schweiz Rundsch Med Prax 1994; 83: 1.230-1.234.
119. Keinath RD, Merrell DE, Vlietstra R, Dobbins WO III. Antibiotic treat- ment and relapse in Whipple's disease; long-term follow-up of 88 ca- ses. Gastroenterology 1985; 88: 1.867-1.873.
120. Knox DL, Bayless TM, Pittman FE. Neurologic disease in patients with treated Whipple's disease. Medicine (Baltimore) 1976; 55: 467-476.
121. Ryser RJ, Locksley RM, Eng SG. Reversal of dementia associated with Whipple's disease by trimethoprim-sulfamethoxazole, drugs that pene- trate the blood brain barrier. Gastroenterology 1984; 86: 745-752.
122. Leidig P, Stolte M, Krakamp B, Storkel S. Morbus Whipple. Seltene ur- sache einer sekundären amyloidose. Z Gastroenterol 1994; 32: 109- 112.
123. Feurle GE, Marth T. An evaluation of antimicrobial treatment for Whip- ple's disease. Tetracycline versus trimethoprim-sulfamethoxazole. Dig Dis Sci 1994; 39: 1.642-1.648.
124. Simpson DA, Wishnow R, Gargulinski RB, Pawlak AM. Oculofacial-ske- letal myorhythmia in central nervous system Whipple's disease: addi- tional case and review of the literature. Mov Disord 1995; 10: 195-200.
125. Singer R, Vonherbay A, Willig F. Successful treatment of cerebral Whipple's disease with rifampicin (in German). Med Klin 1995; 90: 117-118.