

Hipertrofia amigdalар y adenopatías mesentéricas como manifestaciones predominantes en un paciente con enfermedad de Whipple

Ángel Cosme Jiménez^a, Evelia Ojeda Pérez^b, Fernando Neira^b, Manuel Vaquero Pérez^c, Luis Bujanda Fernández de Piérola^a, Isabel Montalvo^a y Nerea Muro Carral^a

^aServicio de Aparato Digestivo. Hospital Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. España.

^bServicio de Medicina Interna. Hospital Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. España.

^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. España.

RESUMEN

La enfermedad de Whipple es una infección crónica poco habitual, cuyo germen causal, *Tropheryma whipplei*, fue identificado en 1992. En esta entidad es frecuente la participación del intestino, las articulaciones, el sistema nervioso central y el corazón. La presencia de adenopatías abdominales, sobre todo mesentéricas, sin adenopatías periféricas ni síntomas digestivos, articulares, neurológicos o cardíacos, es rara. Se presenta el caso de un paciente con hipertrofia amigdalар, adenopatías mesentéricas, fiebre y síndrome constitucional, en el que se sospechó un linfoma. La biopsia de la amígdala lingual y las adenopatías mesentéricas fueron compatibles con enfermedad de Whipple, diagnóstico que se confirmó mediante reacción en cadena de la polimerasa en sangre.

TONSILLAR HYPERTROPHY AND MESENTERIC ADENOPATHIES AS THE MAIN MANIFESTATIONS IN A PATIENT WITH WHIPPLE'S DISEASE

Whipple's disease is an infrequent chronic infection caused by *Tropheryma whipplei*, identified in 1992. Intestinal, articular, central nervous system and cardiac involvement is common. The presence of abdominal adenopathies, especially mesenteric adenopathies, without peripheral adenopathies or gastrointestinal, articular, neurological or cardiac symptoms is rare. We present the case of a male patient with tonsillar hypertrophy, mesenteric adenopathies, fever and constitutional syndrome, leading to suspicion of lymphoma. Biopsy findings of the lingual tonsil and mesenteric adenopathies were compatible with Whipple's disease. The diagnosis was confirmed by blood polymerase chain reaction.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Whipple (EW) es una infección crónica cuyo germen causal, *Tropheryma whipplei*, fue identificado por Relman et al¹ en 1992, ampliando la secuencia genética 16 S RNA ribosomal por técnica de reacción en cadena polimerasa (PCR). Este proceso afecta al tracto digestivo, las articulaciones, las linfadenopatías, el sistema nervioso central (SNC), el corazón y otros tejidos. La forma de presentación con adenopatías mesentéricas aisladas, sin otros síntomas característicos de la enfermedad, es rara. La clínica típica (adelgazamiento, dolor abdomi-

nal, fiebre, artralgias y, sobre todo, diarrea) facilita el diagnóstico. La hipertrofia amigdalар y las adenopatías mesentéricas, como manifestaciones predominantes de esta infección multisistémica, requieren un mayor índice de sospecha. La determinación de la secuencia específica de *T. whipplei* por PCR es indispensable para confirmar el diagnóstico en estas formas inusuales de EW.

Se presenta el caso de un paciente con hipertrofia amigdalар, adenopatías mesentéricas aisladas, fiebre y síndrome constitucional, cuya sospecha inicial fue de linfoma. La biopsia de amígdala lingual y de adenopatías mesentéricas fue compatible con EW, lo que se corrobora con la prueba de PCR en sangre para la caracterización genética de *T. whipplei*. En la bibliografía consultada (MEDLINE, 1950-2007, y Embase, 1980-2007, usando los términos *Whipple's disease and tonsilla/tonsillitis/tonsil*) no hemos encontrado casos de EW con granulomas en la amígdala lingual.

Correspondencia: Dr. A. Cosme Jiménez.
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Donostia.
P.º Dr. Beguiristain, s/n. 20014. San Sebastián. Guipúzcoa. España.
Correo electrónico: acosme@chdo.osakidetza.net

Recibido el 7-2-2007; aceptado para su publicación el 12-4-2007.

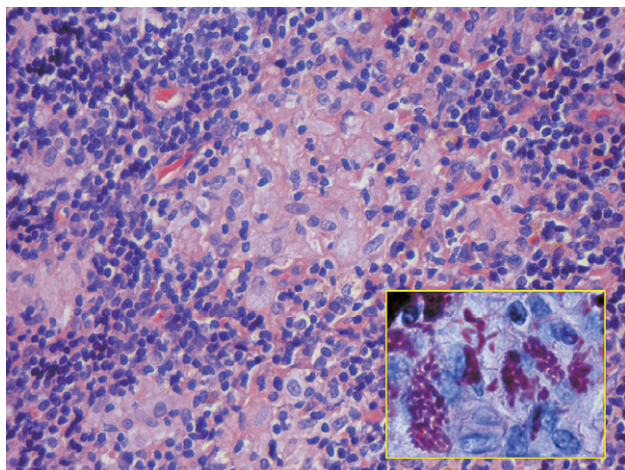


Fig. 1. Biopsia amigdalina con microgranulomas (HE, $\times 200$). Recuadro: citoplasma de histiocitos repletos de estructuras alargadas PAS-diastasa positivas ($\times 400$).

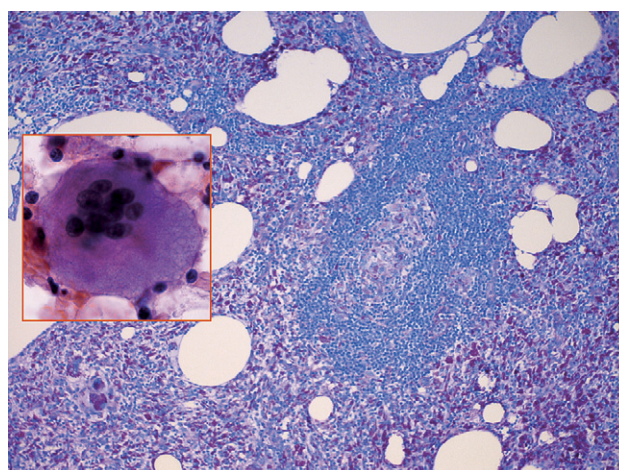


Fig. 2. Imagen del ganglio linfático con espacios «vacíos», restos foliulares y abundantes macrófagos PAS-diastasa positivos ($\times 20$). Recuadro: detalle de histiocito gigante multinucleado con aspecto fibrilar azulado del citoplasma y vacuolación periférica (HE, $\times 400$).

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 48 años de edad, con antecedentes de úlcera duodenal y nefrolitiasis derecha e izquierda, que ingresó en el Hospital Donostia por presentar fiebre de 38 °C, continua, de aproximadamente 5 semanas de evolución, asociada a sudación nocturna, anorexia, vómitos alimentarios, astenia y pérdida de 10 kg de peso en un mes. En la exploración física presentaba una fiebre de 38 °C, un regular estado general, sin palidez cutáneo-mucosa ni adenopatías periféricas, hipertrofia de la amígdala lingual y dolor en el mesogastrio, sin visceromegalias.

En los análisis de sangre destacaba: leucocitos de 21.900/ μ l (neutrófilos 83%, linfocitos 8%, monocitos 7%, eosinófilos 1% y basófilos 1%), proteínas totales 6,2 g/dl, albúmina 2,9 g/dl, hierro 20 ng/dl, saturación de transferrina 7,4%, VSG 60 mm/h, GGTP 141 U/l, GOT 56 U/l y Ca 125 8,3 U/ml. El resto de las determinaciones (glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, iones, calcio, fósforo, amilasa, lipasa, serie roja, plaquetas, coagulación, bilirrubina, FA, GPT, CPK, LDH, alfa-fetoproteína, antígeno carcinoembrionario, Ca 19,9, Ca 15,3, PSA, hormonas tiroideas, vitamina B₁₂, ácido fólico, beta-2 microglobulina y autoanticuerpos) fueron normales. El estudio microbiológico de heces, sangre y orina, y las tinciones de Ziehl-Nielsen en esputo y orina fueron repetidamente negativos. La serología para virus y bacterias (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, parvovirus, virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC), *Coxiella*, *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *psittaci*, *Borrelia burgdorferi*, *Brucella*, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica*, *Lepidospira*, *Toxoplasma* y *Treponema pallidum*) fueron normales o negativas.

Se realizó una radiografía de tórax, un ecocardiograma y un tránsito intestinal, sin apreciarse hallazgos patológicos. La gastroduodenoscopia con biopsias gástricas demostró una gastritis antral con metaplasia intestinal, y la colonoscopia detectó divertículos en el sigma y el colon descendente, y un adenoma tubular de 3 cm en el sigma que fue extirpado con asa de diatermia. En la tomografía computarizada (TC) toraco-abdominopélvica, además de litiasis en ambos riñones, destacaban múltiples adenopatías mesentéricas y una única adenopatía retroperitoneal en el área paraórtica izquierda, que podrían indicar la presencia de un linfoma.

Con esta sospecha se programó una biopsia de amígdala. En el estudio histológico se identificaron microgranulomas sin necrosis (fig. 1). A continuación se realizó una laparotomía para biopsia y cultivo de adenopatías mesentéricas. La anatomía patológica correspondía a linfadenopatías granulomatosas de tipo lipofágico con abundante material PAS-diastasa positivo, resistente, globular y/o alargado citoplásmico, compatible con EW (fig. 2). El cultivo del líquido peritoneal y del ganglio fue negativo. Se determinó en sangre la secuencia de ARN ribosoma 16 S de *T. whipplei* que confirmó el diagnóstico. El paciente recibió tratamiento con ceftriaxona en dosis de 2 g/día durante 14 días por vía intravenosa, seguido de cotrimoxazol (en dosis de 800/160 mg cada 12 h) por vía oral durante 2 años. Desapareció la fiebre al cabo de una semana, el paciente ganó peso y ha permanecido asintomático hasta la actualidad, 30 meses después del diagnóstico.

DISCUSIÓN

La tríada clásica (pérdida de peso, diarrea y artralgias) está presente en el momento del diagnóstico en más de las dos terceras partes de los pacientes con EW²⁻⁵ (tabla I). Los casos «secos», con ausencia de clínica digestiva, varían del 10 al 25% en diferentes series de la literatura médica⁴⁻⁶. La hipertermia y la pérdida de peso en algunos casos son manifestaciones relevantes que preceden durante meses o años al diagnóstico. La fiebre previa al diagnóstico aparece en el 18% de los pacientes³, en forma de episodios febriles recurrentes (ocasionalmente con escalofríos), síndrome febril prolongado o fiebre de origen desconocido. La pérdida de peso puede llegar hasta 20 kg, aunque lo habitual son 4-6 kg.

Las linfadenopatías son el hallazgo exploratorio más común de estos pacientes (tabla I). Las linfadenopatías periféricas facilitan el estudio histológico que, aunque sólo es orientativo, permite, por una parte, descartar otros procesos o establecer un diagnóstico diferencial. Si se plantea la EW, es necesario realizar una biopsia duodenal y/o PCR para confirmarla. Si el cuadro ganglionar es abdominal, ante la sospecha de linfoma, a los pacientes se les realiza una laparotomía para la toma de biopsia. En la serie española de 91 pacientes con EW^{5,7}, 31 presentaron linfadenopatías en el momento de hacer el diagnóstico (tabla I). En 16 casos éstas eran periféricas, palpables, cervicales o axilares, 15 no palpables, 14 abdominales (mesentéricas, paraórticas o mesentérico-cavas), una hiliar y otra mediastínica y abdominal. Las biopsias de las adenopatías (mesentéricas o periféricas) indicaban la presencia de EW en el 13% de los casos.

Las adenopatías periféricas son rodaderas e indistinguibles de las adenopatías linfomatosas, sarcoideas o infecciosas. Las áreas más habituales de localización son la axila y el cuello. Hay casos de linfadenopatías mediastínicas aisladas⁸. Si hay síntomas o hallazgos radiológicos pulmonares sin clínica digestiva, es preciso hacer el diag-

TABLA I. Rasgos clínicos comparativos de 4 series de pacientes con enfermedad de Whipple en el momento del diagnóstico

Autor	Maizel et al ²	Fleming et al ³	Durand et al ⁴	Ojeda et al ⁵
Año de publicación	1970	1988	1997	2003
Período de estudio	Literatura inglesa desde 1950	1954-1984	1967-1994	1947-2001
País	Estados Unidos	Estados Unidos	Francia	España
Número de pacientes	114	29	52	91
Promedio de edad en el momento del diagnóstico, años (rango)	50 (1-83)	54 (34-70)	55 (20-82)	56 (23-79)
Pérdida de peso (%)	95	89	85	80
Diarrea (%)	78	75	85	63
Dolor abdominal (%)	60	NE	23	27
Hiperpigmentación (%)	47	54	15	25
Fiebre (%)	38	54	19	23
Síntomas articulares (%)	65	82	83	20
Síntomas neurológicos (%)	NE	43	21	16
Adenopatías (%)	52	54	66	35
Derrame pleural (%)	NE	7	10	9
Síntomas articulares previos (%)	NE	NE	67	58
Síntomas digestivos previos (%)	NE	NE	15	27
Tos crónica (%)	NE	NE	2	3
Recidivas (%)	NE	NE	13	12

NE: no especificado.

nóstico diferencial con la sarcoidosis o la tuberculosis. Las linfadenopatías abdominales tienen diferentes localizaciones: retroperitoneo, mesenterio, porta, cava y cadenas lumboaórticas y del tronco celiaco. Se ponen de manifiesto en más de la mitad de los casos mediante TC abdominal y, a veces, se pueden diferenciar de las del linfoma por su aspecto homogéneo de baja atenuación debido a su abundante contenido graso^{9,10}. Estas adenopatías pueden simular una masa (seudotumor abdominal) que afecta de forma primaria al mesenterio¹¹ y producir episodios suboclusivos. En el presente caso, la ausencia de síntomas digestivos o articulares y la presencia de fiebre, el deterioro del estado general, la hipertrofia amigdalara, las adenopatías mesentéricas, la visión endoscópica del duodeno sin lesiones macroscópicas, la elevación de la VSG y la TC abdominal nos indujo a descartar, en primer lugar, un linfoma.

Hasta hace una década el diagnóstico de la EW se basaba en el estudio con microscopio óptico y/o electrónico de la biopsia intestinal o de otros tejidos afectados. En la actualidad, las técnicas moleculares de PCR son una prueba ineludible en las formas de presentación atípica. En las biopsias se observa, como dato más característico, la presencia en los macrófagos de vacuolas cargadas de material PAS-diastasa positivo resistente. Al microscopio electrónico se visualizan unas estructuras intracelulares bastonadas, de aspecto bacilar. La existencia de macrófagos PAS positivos en las adenopatías o los tejidos no es específica de la EW, pues se han encontrado en los ganglios de tuberculosis, sarcoidosis, beriliosis, enfermedad de Gaucher, histoplasmosis diseminada, infección por *Mycobacterium avium intracellulare*¹², así como en los ganglios normales, los ganglios tras implante mamario de silicona¹³, tras la ingesta de aceite mineral, en los estados postlinfografía y en las biopsias rectales de pacientes con histiocitosis, melanososis coli o neumatosis quística intestinal²⁻⁴. Si las lesiones son del tipo granulomas no caseificantes, hay que hacer el diagnóstico diferencial con la tuberculosis y la sarcoidosis. Hay que tener en cuenta que la

sarcoidosis a veces precede en años al diagnóstico de EW. No se sabe si esto es así porque la reacción sarcoidea es una forma de respuesta inmune común a ambos procesos o porque *T. whipplei* es capaz de inducir sarcoidosis^{7,14}. Los granulomas epitelioides no caseificantes PAS negativo se han descrito hasta en un 40% de pacientes con EW. Este caso tiene de peculiar la afectación amigdalara por la EW, en forma de granulomas no caseificantes. Se ha descrito este tipo de lesión amigdalara en distintas afecciones: tuberculosis, sarcoidosis, histoplasmosis, histiocitosis, linfoma, enfermedad de Crohn, malacoplaquia, hipersensibilidad a la fenitoína, infecciones por micobacterias (*M. bovis*), y en animales por *Actinomyces*, grupo bacteriológico al que pertenece *T. whipplei*¹⁵.

Para confirmar el diagnóstico se precisa identificar la bacteria (*T. whipplei*) mediante PCR en las biopsias, los líquidos orgánicos (sinovial¹⁶, pleural¹⁷, cefalorraquídeo¹⁸, humor vítreo¹⁹), las heces²⁰ o en las células mononucleares de sangre periférica. El tratamiento debe hacerse desde el principio con un antibiótico que atraviese bien la barrera hematoencefálica, como cotrimoxazol o ceftriaxona, para evitar las recidivas. Aunque no hay consenso sobre el tiempo que debe durar el tratamiento, parece razonable que no sea inferior al año y que se hagan seguimientos mediante PCR, endoscopia o técnicas de imagen, según la afectación, durante por lo menos 10 años²¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. N Engl J Med. 1992;327:293-301.
2. Maizel H, Ruffin JM, Dobbins WO. 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.
3. 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;63:539-51.
4. Durand DV, Lecomte C, Cathebras P, Rousset H, Godeau P, and the SNFMI. Research Group on Whipple's disease: Whip-

- ple's disease. Clinical review of 52 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1997;76:170-84.
5. Ojeda E, Cosme A, Lapaza J, Torrado J, Arruabarrena I, Alzate L. Whipple's disease in Spain: clinical review of 91 cases [abstract]. *Eur J Intern Med*. 2003;14 Suppl 1:46.
 6. Dobbins WO III. Whipple's disease [editorial]. *Mayo Clin Proc*. 1988;63:623-4.
 7. Ojeda E, Cosme A, Lapaza J, Torrado J, Arruabarrena I, Alzate L. Manifestaciones infrecuentes de la enfermedad de Whipple. Estudio de cuatro casos. *Gac Méd Bilbao*. 2005;102:75-9.
 8. Samuels T, Hamilton P, Shaw P. Whipple's disease in the mediastinum. *Am J Roentgenol*. 1990;154:1187-8.
 9. Li DKB, Rennie CS. Abdominal computed tomography in Whipple's disease. *J Compt Assist Tomogr*. 1981;5:249-52.
 10. Rijke AM, Falke THM, De Vries RRP. Computed tomography in Whipple's disease. *J Compt Assist Tomogr*. 1983;7:1101-2.
 11. Guilera M, Rodríguez de Castro E, Solé J, Rezola J, Benet JM, Matos M, et al. Seudotumor abdominal y enfermedad de Whipple. *Gastroenterol Hepatol*. 1996;19:247-9.
 12. Gillin JS, Urmacher C, West R, Shike M. Disseminated *Mycobacterium avium*-intracellulare infection in acquired immunodeficiency syndrome mimicking Whipple's disease. *Gastroenterology*. 1983;85:1187-91.
 13. Truong LD, Cartwright J Jr, Goodman MD, et al. Silicone lymphadenopathy associated with augmentation mammoplasty: morphologic features of nine cases. *Am J Surg Pathol*. 1988;12:484-91.
 14. Alkan S, Beals TF, Schnitzer B. Primary diagnosis of Whipple's disease manifesting as lymphadenopathy. *Am J Clin Pathol*. 2001;116:898-904.
 15. Murakami S, Azuma R, Koeda T, Oomi H, Fujiwara H, Watanabe T. Immunohistochemical detection for *Actinomyces* sp in swine tonsillar abscess and granulomatous mastitis. *Mycopathologia*. 1998;141:15-9.
 16. O'Duffy JD, Griffing WL, Li CY, Abdelmalek MF, Persing PH. Whipple's arthritis. Direct detection of *Tropheryma whipplei* in synovial fluid and tissue. *Arthritis Rheum*. 1999;42:812-7.
 17. Muller C, Stain C, Burghuber O. *Tropheryma whipplei* in peripheral blood mononuclear cells and cells of pleural effusion. *Lancet*. 1993;341:701.
 18. Cohen L, Berthet K, Cauga C, Thivarts S, Pierrot-Deseilligny C. Polymerase chain reaction of cerebrospinal fluid to diagnose Whipple's disease [letter]. *Lancet*. 1996;347:329.
 19. Rickman LS, Freeman WR, Green WR, Feldman ST, Sullivan J, Russack V, et al. Brief report: uveitis caused by *Tropheryma whipplei* (Whipple's bacillus). *N Engl J Med*. 1995;332:363.
 20. Gross M, Jung C, Zoller WG. Detection of *Tropheryma whipplei* DNA (Whipple's disease) in faeces. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999;31:70-2.
 21. Ramzan NN, Loftus E Jr, Burgat LJ, Rooney M, Batts KP, Wiesner RH, et al. Diagnosis and monitoring of Whipple's disease by polymerase chain reaction. *Ann Intern Med*. 1997;126:520-7.