

Estreñimiento y hemorragia digestiva como formas de presentación inusual de la enfermedad de Whipple

E. Saracíbar Serrador, A. Torres Nieto*, M.R. Velicia Llamas y A. Caro-Patón Gómez

Servicio de Digestivo. Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid.

*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid.

RESUMEN

La enfermedad de Whipple es un proceso sistémico, poco frecuente y de etiología infecciosa, cuya presentación clínica es muy variable. Los síntomas más habituales son diarrea, pérdida de peso, dolor abdominal y manifestaciones articulares, siendo frecuente que las manifestaciones extraintestinales precedan en varios años a las digestivas. Por todo ello se trata de una enfermedad de difícil diagnóstico.

El hallazgo de macrófagos PAS positivos en la lámina propia del intestino delgado establece el diagnóstico de certeza. La instauración de un tratamiento antibiótico adecuado y temprano es muy importante, pues mejora el pronóstico de esta enfermedad.

Presentamos el caso de un paciente cuya enfermedad comenzó con estreñimiento e importante hemorragia digestiva baja, dos formas de presentación clínica raramente descritas en la enfermedad de Whipple.

CONSTIPATION AND DIGESTIVE BLEEDING AS AN ATYPICAL PRESENTATION OF WHIPPLE'S DISEASE

Whipple's disease is a rare systemic disease of infectious etiology. Its clinical presentation is highly variable. The most common symptoms are diarrhea, weight loss, abdominal pain and joint manifestations. Non-digestive manifestations frequently precede digestive symptoms by several years. For all these reasons, diagnosis is difficult. Definitive diagnosis is established by the finding of PAS-positive macrophages in the lamina propria of the thin intestine. It is important to start appropriate antibiotic therapy early, as this improves the prognosis. We present the case of a male patient in whom the first manifestations of the disease were constipation and upper gastrointestinal hemorrhage, two forms of clinical presentation that have rarely been described in the literature on Whittle's disease.

Correspondencia: Dra. E. Saracíbar Serrador.
Servicio de Digestivo. Hospital Universitario del Río Hortega.
Avda. Cardenal Torquemada, s/n. 47010 Valladolid.

Recibido el 19-6-2001; aceptado para su publicación el 24-11-2001.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Whipple es un proceso sistémico poco frecuente, que afecta de forma predominante al sexo masculino y está producido por un *Actinomyces* grampositivo conocido como *Tropheryma whippelii*. La pérdida de peso es el síntoma más frecuente¹, seguido por diarrea, dolor abdominal y artralgias. Es una enfermedad de difícil diagnóstico por la gran variabilidad de su presentación clínica y por su escasa incidencia. El hallazgo de macrófagos PAS positivos en la lámina propia duodenal establece el diagnóstico definitivo. La instauración de tratamiento antibiótico de forma temprana durante un período que oscila entre 6 y 12 meses es de vital importancia para estos pacientes.

Se presenta el caso de un paciente diagnosticado de esta enfermedad, pero con comienzo atípico, ya que presentó al inicio manifestaciones tales como estreñimiento y hemorragia digestiva baja, de rara presentación en la bibliografía²⁻⁷.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 43 años de edad, sin antecedentes personales de interés, con cuadro de tres meses de evolución de molestias abdominales inespecíficas, fundamentalmente epigástricas, con sensación de plenitud abdominal tras la ingesta, pérdida de 7 kg de peso, astenia intensa y calambres musculares generalizados. No presentaba fiebre ni refería episodios de diarrea, pero sí una disminución de la frecuencia defecatoria (una deposición cada dos o tres días) en los últimos meses. Durante su ingreso presentó episodio de melena con repercusión analítica y hemodinámica. En la exploración física destacaban caquexia importante, lengua depapilada, palidez cutaneomucosa y adenopatías de pequeño tamaño en la región inguinal izquierda.

Datos analíticos: VSG, 42 (1-12 mm); hematíes, 2.940.000 millones/ l (3.500.000-6.000.000 millones/ l); hemoglobina, 8,1 g/dl (12-18 g/dl); hematócrito, 23% (36-54%); VCM, 81 fl (80-100 fl); hierro, 58 µg/dl (59-158 µg/dl); ferritina, 288 ng/ml (30-300 ng/ml); vitamina B₁₂, 833 pg/ml (200-970 pg/ml), y ácido fólico, 3,66 ng/ml (2,20-17,50 ng/ml). Serie blanca y plaquetas normales. Colesterol total, 73 mg/dl (110-240 mg/dl); proteínas totales, 4,8 g/dl (6,6-8,7 g/dl); ácido úrico, 3,11 mg/dl (3,4-7 mg/dl); urea, 43 mg/dl (10-50 mg/dl); creatinina, 2 mg/dl (0,6-1,1 mg/dl); GOT, 81 UI/l (1-37 UI/l); GPT, 90 UI/l (1-40 UI/l); GGT 69 UI/l (5-50 UI/l); FA, 611 UI/l (50-279 UI/l), y PCR, 14 MG/l (0-8 MG/l). Glucosa, triglicéridos, HDL, bilirrubina total, calcio total, fósforo, magnesio, sodio, cloro y potasio normales. Actividad de protrombina del 60% (70-120%) y fibrinógeno de 438 mg/dl (200-400 mg/dl). Sistemático de orina normal. Marcadores tumorales (Ca 12,5, Ca 19,9, CEA, alfafetoproteína y PSA) normales. Perfil proteico, perfil lipídico e inmunoglobulinas normales. Serología frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) negativa.

Las radiografías de tórax y abdomen eran normales. La gastroscopia puso de manifiesto mucosa gástrica de aspecto atrófico y mucosa duodenal linfangiectásica muy friable, sin detectarse lesiones potencialmen-

Fig. 1. Tránsito intestinal donde se observan asas de intestino delgado discretamente dilatadas con edema de pared.

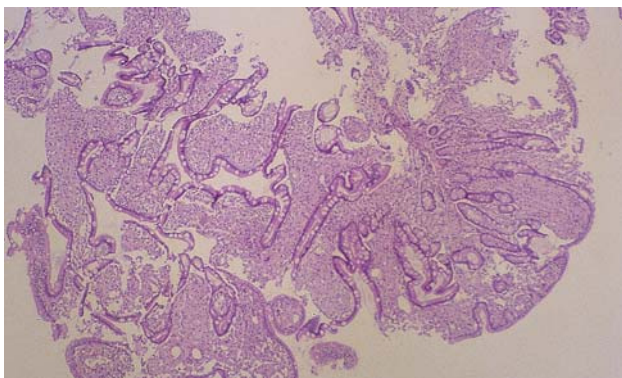


Fig. 2. Mucosa de duodeno con infiltración de la lámina propia de las vellosidades intestinales por histiocitos espumosos. H-E, 40.

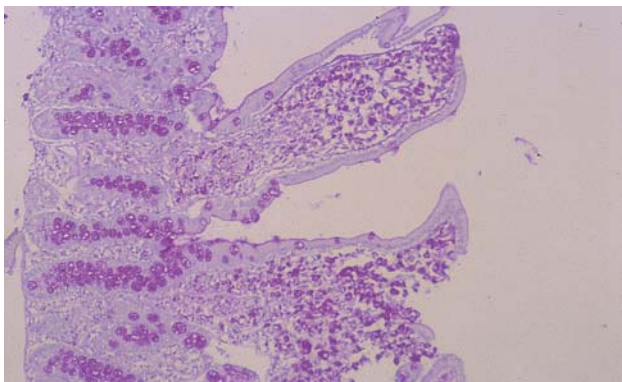


Fig. 3. Infiltración de las vellosidades intestinales por histiocitos PAS positivos diastasa resistentes. PAS diastasa, 100.

Fig. 4. Tránsito intestinal de control realizado a los 6 meses de iniciado el tratamiento, donde se aprecia la desaparición de la dilatación y del edema de pared de las asas del intestino delgado.

te sangrantes. En la colonoscopia e ileoscopia hasta 20 cm del íleon terminal se visualizaban abundantes restos hemáticos rojos sin evidenciarse lesiones causantes de la hemorragia.

Ante la sospecha de que la hemorragia digestiva tuviese su origen en el intestino delgado, se realizó arteriografía mesentérica, que fue normal. El tránsito intestinal (fig. 1) objetivó asas de intestino delgado discretamente dilatadas con edema de pared. En la ecografía abdominal se apreciaron adenopatías en el hilio hepático, tronco celíaco, mesentéricas y retroperitoneales que se confirmaron posteriormente mediante tomografía computarizada (TC) abdominopélvica. Se realizó ecocardiograma para descartar afección cardíaca que puede manifestarse como episodios de insuficiencia cardíaca congestiva y pericarditis, siendo en nuestro caso compatible con la normalidad.

El diagnóstico del paciente se obtuvo por biopsia gástrica y duodenal, donde se informaba de una infiltración histiocitaria en la lámina propia, PAS positiva, compatible con enfermedad de Whipple (figs. 2 y 3).

Se inició tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol y con suplementos orales de calcio y hierro, con el que se produjo una notable mejoría clínica a los pocos días, con ganancia objetivada de peso y normalización de las alteraciones analíticas que presentaba. El tránsito digestivo de control (fig. 4), realizado a los 6 meses de iniciado el tratamiento, evidenció ausencia de dilatación y desaparición del edema de pared de las asas de intestino delgado. La analítica y gastroscopia de control fueron normales, aunque en las biopsias yeyunales se observó persistencia de macrófagos PAS positivos, por lo que se decidió continuar durante otros 6 meses con la antibioterapia. Durante el seguimiento del paciente éste no refirió nuevos episodios de hemorragia digestiva y desapareció el estreñimiento (una deposición diaria de consistencia normal).

DISCUSIÓN

La enfermedad de Whipple es una afección sistémica de escasa incidencia, que se observa de forma predominante en varones entre la cuarta y séptima décadas de la vida.

En lo referente a las manifestaciones clínicas, la pérdida de peso es el síntoma que se presenta con mayor frecuencia¹. La diarrea es referida por el 75% de los pacientes¹, si bien, como sucedió en nuestro caso, se han descrito pacientes con

enfermedad de Whipple que presentaban estreñimiento, llegando incluso a ser éste de larga evolución²⁻⁴. Si bien la presencia de sangre oculta en heces en un hecho relativamente común, el desarrollo de melenas o hematoquecia es muy raro⁵⁻⁷, pudiendo proceder la hemorragia tanto del intestino delgado como del colon. Maizel et al, en una revisión de la enfermedad desde 1950, encontraron un solo caso de hemorragia digestiva en una serie de 133 pacientes⁸. En el caso de nuestro paciente se presentó con melena, por lo que se realizaron gastroscopia, que descartó la existencia de hemorragia digestiva alta, y colonoscopia, donde se visualizaban abundantes restos hemáticos a lo largo del colon sin observarse lesiones potencialmente sangrantes hasta el íleon. A pesar de su hemorragia activa, no se encontró alteración en la arteriografía mesentérica. Por tanto, ante una hemorragia digestiva de origen no aclarado, deberíamos tener en cuenta la enfermedad de Whipple una vez descartadas otras causas más frecuentes de hemorragia, incluso cuando la mucosa intestinal tenga un aspecto endoscópico normal⁹. El dolor abdominal es referido por el 50% de los enfermos, generalmente localizado en el epigastrio y asociado, como sucedió en nuestro caso, a sensación de plenitud abdominal tras la ingesta¹.

Otros síntomas frecuentemente asociados son anorexia, caquexia, fatiga y debilidad⁸. Las manifestaciones extraintestinales y sistémicas pueden preceder a las gastrointestinales en varios años. Alrededor de las dos terceras partes de los pacientes tienen síntomas articulares, siendo la artritis migratoria intermitente y no deformante la forma más frecuente de presentación¹. El compromiso sintomático del sistema nervioso central se puede hallar hasta en el 10% de los pacientes, siendo en ocasiones las manifestaciones neurológicas el primer signo de recaída tras el tratamiento antibiótico⁸. Hay que destacar la ausencia en nuestro paciente de otras manifestaciones intestinales o extraintestinales asociadas. Entre los hallazgos físicos cabe destacar, entre otros, pérdida de masa muscular y de tejido adiposo, aumento de la pigmentación cutánea, edemas periféricos y glositis¹. Los ganglios linfáticos periféricos moderadamente aumentados de tamaño son comunes, detectándose en alrededor de un 10% de los enfermos nódulos linfáticos en la región retroperitoneal, mediastínica e hilar en los estudios de imagen¹. En el caso que presentamos, la exploración física reveló la presencia de adenopatías de pequeño tamaño en la región inguinal izquierda y la ecografía abdominal detectó adenopatías abdominales y retroperitoneales que se confirmaron mediante TC.

La analítica suele reflejar un cuadro de panmalabsorción, y es frecuente encontrar hipolipemia, hipocalcemia, hipoproteinemia e hipoprotrombinemia, así como anemia ferropénica y en ocasiones macrocítica¹. En nuestro caso se trataba de una anemia normocrómica y normocítica.

Más del 85% de los pacientes con enfermedad de Whipple con síntomas gastrointestinales tienen un tránsito digestivo anómalo¹⁰, siendo el hallazgo más característico un acentuado engrosamiento de los pliegues de la mucosa, predominantemente en el duodeno y yeyuno, que tras un tratamiento antibiótico satisfactorio se torna menos marcado, llegando incluso a normalizarse como ocurrió en nuestro caso.

Como hallazgos endoscópicos pueden encontrarse una mucosa edematosa con lesiones blanquecinas puntiformes, placas amarillentas convergentes y una pared friable o hemorrágica. La fibrogastroscoopia realizada a nuestro paciente evidenciaba una mucosa gástrica de aspecto atrófico y una mucosa duodenal linfangiectásica muy friable.

El diagnóstico de certeza de la enfermedad de Whipple se establece mediante examen histológico de los tejidos afectados. El hallazgo de una infiltración de la lámina propia del intestino delgado por macrófagos PAS positivos que contienen bacilos grampositivos acidorresistentes, acompañados por dilatación linfática, es específico y diagnóstico de esta enfermedad¹.

En la actualidad no existe un régimen antibiótico ideal. Entre los antibióticos más usados como terapia inicial y en las recaídas de la enfermedad figura la combinación trimetoprim-sulfametoxazol. Alternativas a la anterior son las cefalosporinas de tercera generación o el cloranfenicol, siendo este último menos usado por su potencial toxicidad. Otros antibióticos empleados en el tratamiento de esta enfermedad son la asociación penicilina-estreptomina, tetraciclinas solas o asociadas a penicilina, rifamicina y amoxicilina. La mayoría de los autores recomiendan tratar a los pacientes durante un período de 6-12 meses y realizar una biopsia intestinal antes de la suspensión del tratamiento para documentar la desaparición del bacilo¹¹. En nuestro caso se inició tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol, decidiendo cumplir 12 meses de antibioterapia por persistencia de histiocitos PAS positivos en las biopsias de control.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramaiah C, Boynton RF. Whipple's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;27:683-95.
2. Misbah SA, Ozols B, Franks A, Mapstone N. Whipple's disease without malabsorption: new atypical features. *QJM* 1997; 90:765-72.
3. Mur Villacampa M. Presentación inusual de la enfermedad de Whipple. *Rev Esp Enferm Apar Dig* 1987;72:183.
4. Bassotti G, Pelli MA, Ribacchi R, Miglietti M, Cavalletti ML, Rossodivita ME, et al. Giardia lamblia infestation reveals underlying Whipple's disease in a patient with longstanding constipation. *Am J Gastroenterol* 1991;86:371-4.
5. Carballo Fernández C, Diéguez Gómez P, Murias Taboada E, Pérez Becerra E, Lado Lado F, Rodríguez López I, et al. Whipple's disease associated with liver deposits of alpha-1 antitrypsin (Pi MS phenotype) and melena. *Rev Esp Enferm Apar Dig* 1986;70:443-7.
6. Burguera M, Ibáñez MT, Bonal JA, Martí-Viano JL, Cuesta A, Andrades E. Diagnosis of Whipple's disease in a patient admitted to the intensive care unit with suspected hypovolemic shock. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1999;46:47-8.
7. Asseburg, Kienecker, Manitz. Melaena bei M. Whipple. *Z. Gastroenterol* 1973;11:547-52.
8. Maizel H, Ruffin JM, Dobbins W. Whipple disease: a review of 19 patients from one hospital and a review of the literature since 1950. *Medicine* 1970;49:175-205.
9. Feldman M, Price G. Intestinal bleeding in patients with Whipple's disease. *Gastroenterology* 1989;96:1207-9.
10. Cadenas F, Sánchez-Lombrana JL, Pérez R, Lomo FJ, Madrigal Rubiales B, Vivas S, et al. Leucocytosis persistente como debut de la enfermedad de Whipple con desarrollo de cáncer gástrico en el seguimiento. *Rev Esp Enferm Dig* 1999;91:785-8.
11. Durand DV, Lecomte C, Cathébras P, Rousset H, Godeau P and the SNFMI Research Group of Whipple Disease. Whipple disease. Clinical review of 52 cases. *Medicine* 1997;76:170-84.