

11227  
20-72



**Universidad Nacional Autónoma  
de México**

**Facultad de Medicina  
División de Estudios de Postgrado  
Hospital Central Sur de Concentración Nacional  
P B M X**

**ENFERMEDAD DE WHIPPLE**

**TESIS DE POSTGRADO**

que para obtener el grado en la Especialidad de  
**MEDICINA INTERNA**

presenta

**M.C. ROGELIO MONDRAGON GALICIA**



**México, D. F.**

**1988**

**FALSA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

### A. INTRODUCCION

I.	ANTECEDENTES HISTORICOS.....	1
II.	ETIOLOGIA Y PATOGENESIS.....	4
III.	CARACTERISTICAS CLINICAS.....	7
IV.	DIAGNOSTICO Y DIAGNOSTICO DIFERENCIAL....	21
V.	TRATAMIENTO.....	25
B.	OBJETIVOS.....	28
C.	MATERIAL.....	29
D.	DISCUSION.....	40
E.	CONCLUSIONES.....	43
F.	BIBLIOGRAFIA.....	44

## A. INTRODUCCION

### I. ANTECEDENTES HISTORICOS.

George Hoyt Whipple, médico, laureado Nobel de Fisiología y fundador de la Escuela de Medicina de la Universidad de Rochester, publicó un informe de un médico de 36 años de edad, procedente de Turquía, quien murió después de 5 años de enfermedad, la que se caracterizó clínicamente por poliartritis, pérdida de peso, debilidad y diarrea crónica. Los hallazgos notables en la autopsia fueron: (a) la ausencia de tuberculosis o neoplasia; (b) la presencia de triglicéridos y ácidos grasos en vasos linfáticos dilatados dentro de las vellosidades del intestino delgado; y (c) una infiltración de la lamina propia, por numerosas células mononucleares espumosas, que inesperadamente no tenían para grasa. Los depósitos de grasa eran también prominentes en los ganglios linfáticos mesentéricos. Whipple estaba más impresionado con la acumulación de grasa en el sistema linfático intestinal y expresó "... esto sugiere muy fuertemente que estamos tratando con alguna enfermedad oscura del metabolismo de las grasas, por lo que el término lipodistrofia intestinal es sugerido....".

La descripción de Whipple fué verdaderamente excepcional por algunas razones: (1) él reconoció en secciones de ganglios linfáticos mesentéricos numerosos organismos intracelulares con aspecto de bastoncillo que eran argirofílicos;

(2) él enfatizó la importancia de la artritis que precedió a los síntomas intestinales; y (3) él describió los hallazgos sistémicos de la enfermedad incluyendo (a) poliserositis -- (peritonitis, pleuritis y pericarditis); (b) endocarditis -- afectando la válvula aórtica; y (c) linfadenopatía retroperitoneal. (1)

Hendrix y cols., 40 años más tarde, describieron la -- afección del miocardio en la enfermedad. Posteriormente Upton, Sieracky y Pine en 1959 demostraron la presencia de macrófagos típicos en diversos tejidos extraintestinales, estableciendo el carácter sistémico de esta enfermedad, ya descrito -- previamente por Whipple. (2)

En agosto de 1961, dos laboratorios reportaron simultáneamente que los organismos bacilares con aspecto de bastoncillo fueron visibles en microscopio electrónico en casos simples de enfermedad de Whipple. (3,4) La demostración de éstos organismos en diversos tejidos por microscopía electrónica es ahora aceptado como el método preferido para diagnosticar la enfermedad de Whipple, ya que hay otras causas de macrófagos PAS-positivos en tejidos. El organismo exacto que causa la enfermedad de Whipple aún no ha sido identificado. (5,6)

Aunque la participación del intestino delgado generalmente domina el cuadro clínico, éste no puede ser verdad en ciertos casos, sobre todo cuando la enfermedad tiene participación extraintestinal. (7) Durante 45 años, después de su -- descripción inicial, la enfermedad fué considerada como un --

trastorno del metabolismo graso intratable e inevitablemente fatal. Sin embargo Paulley en 1952 describió un caso, de mostrado histologicamente que remitió por un tiempo prolongado después de la administración de cloramfenicol. A pesar de éste antecedente, la antibioticoterapia no fue llevada ampliamente a cabo en la década siguiente. Al inicio de la década de los 60s. se observó una remisión completa de los síntomas después del tratamiento en pacientes agudamente enfermos mediante el uso de diversos esquemas de antibióticos.

## II. ETIOLOGIA Y PATOGENESIS

La última prueba para establecer la etiología bacteriana de la enfermedad de Whipple, será cumplir los postulados de Koch de patogenicidad. Desafortunadamente, la mayoría de los intentos para cultivar el organismo del material biopsado han sido negativos o han dado resultados contrarios. Algunos organismos que han sido cultivados de tejido ganglionar o intestinal en pacientes con enfermedad de Whipple incluyen: Streptococci (alfa hemolítico incluyendo *S. dysgalactiae*, -- grupo D y G con pared celular deficiente), *Corynebacterium* (anaeróbico y aeróbico) y especies de *Hemophilus*. (8-14)

Aunque la etiología de la enfermedad de Whipple es considerada como una infección por una bacteria poco usual, la patogenesis no es clara. La mayoría de los investigadores -- consideran el aparato gastrointestinal como la puerta de entrada del microorganismo. (15,16) El duodeno y el yeyuno proximal están notablemente más implicados que el intestino delgado distal, sugiriendo la vía oral como la puerta de entrada. No sólo en las células epiteliales y en la lamina propia se han identificado bacilos, sino también están libres en el intestino delgado adyacente al glicocólix de las microvellosidades de los enterocitos. Los organismos casi siempre se identifican en el intestino delgado de pacientes no tratados, con enfermedad de Whipple extraintestinal, sugiriendo que el padecimiento generalmente empieza en el intestino, antes de

su diseminación general. Sin embargo, en los pacientes que --  
reciben antibióticos, los organismos pueden desaparecer del  
intestino, no obstante estar aún presentes en sitios extra-  
intestinales, especialmente en el sistema nervioso central.

Varias observaciones sugieren que el organismo que caus  
a la enfermedad de Whipple no es altamente virulento para --  
el huésped. Primero, numerosos organismos son fácilmente de-  
mostrados en tejidos afectados, no obstante que la lesión --  
del tejido sea mínima. Segundo, los organismos generalmente  
provocan o no, poca respuesta inflamatoria. La lesión de los  
tejidos se desarrolla muy lentamente en meses o años. La evi-  
dencia sugiere que el organismo entra a los linfáticos y lleg  
a a los ganglios linfáticos mesentéricos, y también entra a  
la circulación general. Se desconoce, si el organismo entra  
a la circulación a través del sistema linfático y del conduct  
o torácico, o a través del sistema vascular del intestino --  
directamente a la vena porta. Macrófagos PAS-positivos han --  
sido identificados en la linfa del conducto torácico y proba-  
blemente en la circulación general, (18) y se han visto bac-  
terias invadiendo el endotelio de los linfáticos y de los ca-  
pilares dentro de la lamina propia del intestino. (19)

Se desconoce, si la enfermedad de Whipple es causada --  
por una bacteria rara, pero intrínsecamente patogénica, o --  
por una bacteria ordinariamente no patogénica en un huésped  
comprometido. Algunos estudios han planteado la posibilidad

de que los pacientes con la enfermedad de Whipple tienen un defecto subyacente en la inmunidad celular, que los predispone a infecciones por gérmenes oportunistas. A la inversa, la pérdida de peso y la desnutrición, sin tener en cuenta la causa, producen una disminución en la inmunidad celular.

### III. CARACTERISTICAS CLINICAS (20,21)

A. FRECUENCIA. Se han informado hasta la actualidad menos de 500 casos de enfermedad de Whipple. La incidencia y prevalencia actual de la enfermedad se desconoce. La porción de pacientes que se encuentran asintomáticos o que estan libres de sintomas gastrointestinales también se desconoce, pero éstos pacientes han sido informados.

B. FACTORES GENETICOS. Por indeterminadas razones la enfermedad de Whipple sintomática, es 5 a 6 veces más común en hombres que en mujeres. Se han informado 2 pares de hermanos con el trastorno, y se sugiere una asociación con el HLA-B27, pero aún no ha sido probado.

C. RAZA. La mayoría de los pacientes son Caucásicos. La enfermedad es rara en negros e Indios Americanos.

D. EDAD. Tiende a afectar a individuos de edad media, con un pico de frecuencia al hacer el diagnóstico de 40-49 años. Sin embargo, se han informado casos de 3 meses y de 83 años de edad. También existe en la literatura un caso de enfermedad de Whipple congénita en un recién nacido. (22)

E. SINTOMAS Y SIGNOS. Debe tenerse presente que muchos de los organos pueden estar implicados en ausencia de sintomas o hallazgos físicos; por esta razón, la biopsia de organos clínicamente no comprometidos (por ejemplo, el intestino delgado) puede estar indicada en ciertos casos. (TABLA 1)

TABLA 1

SINTOMAS Y SIGNOS MAYORES EN ENFERMEDAD DE WHIPPLE

	% CASOS
<b>SINTOMAS.</b>	
PERDIDA DE PESO	95%
DIARREA CRONICA	78%
ARTRALGIA	65%
DOLOR ABDOMINAL	60%
ESCALOFRIOS Y FIEBRE	40%
<b>SIGNOS.</b>	
PERDIDA DE PESO	95%
HIPOTENSION	70%
LINFADENOPATIA	55%
SENSIBILIDAD ABDOMINAL	50%
HIPERPIGMENTACION	45%
FIEBRE	40%
EDEMA	30%
GLOSITIS	20%
MASA ABDOMINAL	20%
ASCITIS	5-10%
ESPLENOMEGALIA	5-10%

1. APARATO GASTROINTESTINAL. Los síntomas más comunes son pérdida de peso, diarrea crónica y dolor abdominal. Ocasionalmente están presentes náuseas y vómitos. En la mayoría de los casos la prueba del guayaco en las heces es positiva, — aunque las evacuaciones melénicas son raras. El mecanismo de la hemorragia gastrointestinal es incierto, ya que las erosiones y ulceraciones de la mucosa intestinal no son una característica de la enfermedad. La pérdida de albúmina por — las heces también ocurre comunmente y puede resultar en hipo proteinemia y edema periférico. En la mayoría de los pacientes, la pérdida de peso es el resultado de la malabsorción — de los nutrientes ingeridos y en otros, la anorexia y el dolor abdominal impiden una ingesta calórica adecuada. (23)

Se han propuesto algunos mecanismos para explicar la — malabsorción y la esteatorrea tales como: (a) la infección — directa y la disfunción de las células epiteliales, evitando la esterificación de los ácidos grasos a triglicéridos e impidiendo la absorción de aminoácidos y carbohidratos; (b) el bloqueo del transporte linfático de quilomicrones ricos en — triglicéridos dentro de los quilíferos, debido a la acumulación de macrófagos espumosos en la lamina propia; y (c) la — obstrucción linfática a nivel de los ganglios linfáticos mesentéricos. La primera teoría es la más atrayente, ya que en la enfermedad existe malabsorción de grasas, carbohidratos y proteínas, tal y como lo demuestran los exámenes de absorción

intestinal (aumento de grasas en heces, absorción disminuida de la D-xylosa e incremento del nitrógeno fecal) y además la diarrea y la malabsorción tienden a desaparecer en pocos días después de iniciado el tratamiento, mientras los quilíferos dilatados y los macrófagos PAS-positivos pueden requerir de meses a años para su resolución. (24)

El dolor abdominal es inespecífico, de localización en el epigastrio y exacerbado al comer. La severidad del dolor abdominal ha llevado a la laparotomía exploradora a algunos pacientes. (25) La ascitis puede resultar de peritonitis, y ser exacerbada por hipoproteïnemia; en algunos casos la ascitis es quilosa. La masa abdominal puede ocurrir como resultado de linfadenopatía intra-abdominal, o de aumento de la sinuosidad del intestino enfermo.

2. ARTICULACIONES. (26-30) La artralgia es el síntoma extraintestinal más común. En la mayoría de los casos la artralgia precede a los síntomas gastrointestinales, por años o décadas. Las artralgias son generalmente agudas, migratorias y simétricas, sin hallazgos objetivos de artritis. Sin embargo, puede ocurrir derrame articular. La destrucción articular permanente y la deformidad son raras. Las articulaciones comprometidas en orden decreciente de frecuencia son rodillas, tobillos, caderas, dedos, muñecas, codos, manos e intervertebrales; éstas se encuentran rígidas y con movili-

dad limitada. A menudo esta presente un proceso febril. La artrocentesis generalmente revela artritis inflamatoria, - con conteo celular de 6,000-75,000 con predominio de leucocitos PMN. En algunos casos la biopsia sinovial ha demostrado macrófagos PAS-positivos, y los estudios de microscopia electrónica han demostrado el organismo en el tejido sinovial.

Del 4 al 8% de los pacientes también desarrollan un tipo de espondilitis, con o sin sacroileitis, la cual puede semejar radiográficamente, espondilitis anquilosante; casi siempre son hombres y también tienen artritis periférica. - Los exámenes serológicos para artritis reumatoide son negativos, y se ha sugerido que éstos pacientes tienen una mayor prevalencia del antígeno HLA-B27. (28,29)

Después del inicio de terapia antimicrobiana adecuada, la artralgia responde típicamente de pocos días a pocas semanas. La espondilitis puede o no responder a terapia antimicrobiana, y requerir de agentes anti-inflamatorios.

3. PIEL. Hiperpigmentación de la piel en áreas expuestas al sol ocurre comunmente, pero el mecanismo es incierto. Se han descrito nódulos subcutáneos en pocos pacientes, y el nódulo puede contener macrófagos PAS-positivos y demostrarse el bacilo por microscopia electrónica. (30) También se ha informado la presencia de escorbuto. (31)

4. SISTEMA NERVIOSO. El bacilo se ha demostrado en el cerebro y en la médula espinal en estudios de autopsia, y también en una biopsia cerebral obtenida en vida. El compromiso del SNC se ha confirmado en autopsias de algunos pacientes - sin síntomas o signos de afección nerviosa. Sin embargo, la participación clínica del SNC puede ocurrir en ausencia de - síntomas intestinales. (17, 32, 33, 34) De esta manera, la - enfermedad puede presentarse primariamente como patología -- neurológica. Innumerables síntomas y signos neurológicos se han informado en pacientes con enfermedad en el SNC (TABLA 2).

Constantemente, la enfermedad está presente en el yeyu no, aún en ausencia de síntomas gastrointestinales, aunque - en algunos casos la biopsia del yeyuno es negativa aún sin - haber recibido tratamiento. En algunos pacientes puede ser -- necesario realizar biopsia cerebral para establecer el diag- nóstico. El organismo no ha sido detectado en el líquido ce- falorraquídeo en los casos de meningitis causada por la en- fermedad. (34,35)

5. OJO. (36-38) El compromiso del SNC origina problemas - visuales. Al afectarse los nervios craneales III, IV y VI -- puede ocurrir oftalmoplejia y diplopia. La afección del ner- vio óptico causa disminución de la agudeza visual y papiled~~e~~ ma. Sin embargo, el ojo puede ser directamente afectado. Al- gunas veces los organismos pueden ser visualizados en el te-

jido ocular y en líquidos aspirados, mediante microscopia - electrónica. Las manifestaciones clínicas de afección ocular incluyen uveítis, corioretinitis, atrofia óptica, opacidad - del vítreo y hemorragias, glaucoma, queratitis, y obstrucción del conducto lagrimal. Los cambios oculares a menudo respon- den dramáticamente a la terapia con antibióticos.

6. MUSCULO-ESQUELETICO. Se han informado cambios neuropá- ticos en el músculo esquelético diagnosticados por electromiografía o biopsia muscular. Pero puede estar afectado el múscu- lo directamente. (39) El síntoma predominante es la debilidad muscular que puede ser proximal. La biopsia de músculo mues- tra miopatía inespecífica y se observan macrófagos PAS-positi- vos y células redondas entre las fibras musculares. No se han demostrado cuerpos baciliformes en microscopia electrónica, - sin embargo, la miopatía responde al tratamiento con antibió- ticos.

7. CORAZON. Los tipos de patología cardiaca que se han en- contrado incluyen: endocarditis, miocarditis, pericarditis y arteritis coronaria. Enzinger y Helwing encontraron vegetacio- nes endocárdicas PAS-positivas en 32 de 94 casos autopsiados (34%). (40) Los hemocultivos son negativos en casos de endo- carditis. La manifestación clínica más común de daño endocár- dico es la regurgitación aórtica crónica. El tejido valvular contiene macrófagos PAS-positivos con o sin bacilos en micros-

-14-  
TABLA 2

SINTOMAS Y SIGNOS DEL S.N.C. EN ENFERMEDAD DE WHIPPLE

SINTOMAS:

- |  |                       |
|--|-----------------------|
| -TRASTORNOS MENTALES<br>Y DE LA PERSONALIDAD | -ACUFENOS             |
| -LETARGIA                                    | -SORDERA              |
| -COMA  | -ESPASMOS             |
| -CEFALEA                                     | -TICS                 |
| -CONVULSIONES                                | -RIGIDEZ DE NUCA      |
| -DEBILIDAD MOTORA                            | -DOLOR FACIAL         |
| -TRASTORNOS DEL LENGUAJE                     | -TRASTORNOS DEL SUENO |
| -TRASTORNOS VISUALES                         | -POLIDIPSIA           |
| -INCOORDINACION                              |                       |
| -PARALISIS                                   |                       |

SIGNOS:

- |                       |                                      |
|-----------------------|--------------------------------------|
| -DEMENCIA             | -ATAXIA                              |
| -PAPILEDEMA           | -ANORMALIDADES PUPILARES             |
| -OPTALMOPLEJIA        | -NISTAGMUS                           |
| -HEMIPARESIA          | -PTOSIS                              |
| -PERDIDA DEL SENSORIO | -RIGIDEZ MUSCULAR                    |
| -MIOCLONUS            | -PERDIDA DEL SENTIDO DE<br>POSICION. |
| -HIPERREFLEXIA        | -SORDERA                             |

copia electrónica. Se ha informado estenosis mitral (41) e - infección de prótesis mitral porcina y de la válvula tricúspide (42).

Se ha descrito miocarditis con demostración de cuerpos baciliformes dentro de los macrófagos en microscopia electrónica, en casos autopsiados. También puede ocurrir pericarditis en asociación con poliserositis (pleuritis, peritonitis), y en asociación con endocarditis y miocarditis (pancarditis). Puede estar presente un frote pericárdico. En el pericardio se han demostrado organismos en microscopia electrónica y macrófagos PAS-positivos. (43) Se ha informado de pericardioectomía en casos de pericarditis constrictiva crónica. Los hallazgos electrocardiográficos incluyen cambios inespecíficos del ST-T u ondas Q. (44)

Puede ocurrir arteritis, y tanto el endotelio y la túnica media pueden estar comprometidos. (45) También se ha informado de afección de la aorta y de la arteria pulmonar.

8. MEMBRANAS SEROSAS. (46-47) La extracción de líquido de la cavidad pleural, pericárdica o peritoneal confirma un derrame de tipo exudado. En un caso se observaron nódulos múltiples en el peritoneo parietal, con demostración de macrófagos PAS-positivos. Los pacientes pueden o no tener síntomas relacionados a serositis. Las manifestaciones clínicas más comunes son: dolor torácico, fiebre, tos, disnea, dolor y --

distensión abdominal.

9. GANGLIOS LINFATICOS. Desde el punto de vista morfológico, después del intestino delgado, los ganglios linfáticos son los más afectados. La presencia de ganglios linfáticos mesentéricos está en relación con la naturaleza intestinal del proceso infeccioso. Sin embargo, se pueden formar granulomas en el ganglio linfático y en otros tejidos, con desaparición de los mismos después del tratamiento (48). La enfermedad de Whipple puede ser confundida con otras enfermedades granulomatosas, tales como: sarcoidosis o patologías linfoproliferativas, sobre todo cuando el ganglio afectado es periférico. Se ha informado de un caso de obstrucción de la vena cava inferior secundario a linfadenopatía retroperitoneal extensa. (49)

10. PULMON. (50,51) Como sucede en los ganglios linfáticos, a nivel pulmonar hay formación de granulomas que preceden a los síntomas intestinales. Los histiocitos espumosos observados en biopsias pulmonares, pueden encontrarse en otras condiciones tales como histiocitosis X (granuloma eosinofílico), granulomatosis broncocéntrica, y enfermedades de almacenamiento metabólico (Niemann Pick, Gaucher). La tinción de PAS es de utilidad para distinguir la enfermedad de Whipple de los trastornos mencionados, pero es importante referir que la tinción de PAS puede estar ausente cuando se forman granulomas.

11. HIGADO. (52, 53) La enfermedad de Whipple puede producir una hepatitis granulomatosa sin macrófagos PAS-positivos ni organismos, o bien, pueden estar presentes los organismos que son demostrados en microscopia electrónica. Las pruebas de función hepática generalmente son normales, excepto por una elevación de la fosfatasa alcalina.

12. RIÑON. (54) La enfermedad renal es bastante rara, pero ha sido informada. Granulomatosis: puede estar presente en ausencia de disfunción renal. Se informa de glomerulonefritis focal. James y Bulkley han encontrado bacilos en el tejido intersticial y en la arteria renal en estudios de autopsia.

13. HEMATICO. La anemia se presenta en más del 90% de los casos. Generalmente la anemia no se acompaña de reducción en los leucocitos o en las plaquetas, pero se han descrito pacientes con pancitopenia. Los mecanismos que explican la anemia son: a) Hemorragia gastrointestinal aguda o crónica, aunque generalmente es oculta. b) Malabsorción del hierro, ácido fólico y vitamina B12 de la dieta. c) Puede ocurrir esplenomegalia y estar asociada con hiperesplenismo. (55) El bazo puede contener granulomas, macrófagos PAS-positivos, y bacilos demostrados en microscopia electrónica. d) Al ocurrir daño de la médula ósea, se puede interferir con la hematopoyesis. (56) La médula ósea puede contener granulomas,

macrófagos PAS-positivos, o bacilos en microscopia electrónica. e) Anemia de enfermedad crónica: ocurre en Whipple.

Un tercio de los pacientes tienen leucocitosis con neutrofilia. Pocos casos presentan eosinofilia. Puede ocurrir leucopenia sin anemia y trombocitopenia. En éstos casos la leucopenia es debida a una disminución en el número de linfocitos principalmente los T. (29) Es incierto si la linfopenia es una manifestación de un defecto inmunológico subyacente, o es secundaria a la propia enfermedad.

Recientemente se ha reconocido trombocitosis en algunos pacientes, (57,58) y en el examen de médula ósea se observó megacariocitosis y aumento en los depósitos de hierro.

14. ANORMALIDADES INMUNOLOGICAS. Se ha demostrado función anormal del sistema inmune. Hay dos teorías referentes a la relación entre las alteraciones inmunológicas y la enfermedad de Whipple.

Teoría 1. La función inmune disminuida es primaria en la enfermedad de Whipple. Un corolario de la teoría 1, es que la infección crónica con el bacilo de Whipple ocurre, porque el huésped tiene un defecto inmunológico subyacente.

Teoría 2. La función inmune disminuida es secundaria a la enfermedad intestinal. Un corolario de la teoría 2, es que la función inmune tiene que volver a lo normal, cuando la enfermedad se cura con terapia antimicrobiana. Hay estu-

dios en la literatura que están a favor de ambas teorías, - aunque la mayoría de los datos apoyan a la teoría 1. (59) La inmunidad humoral y los niveles de complemento sérico son generalmente normales.

Si el bacilo de Whipple entra a la circulación general e induce una respuesta humoral normal, existe la posibilidad de la presencia de complejos antígeno-anticuerpo circulantes. Un informe reciente demostró complejos inmunes circulantes - usando una fase sólida Clq del radioinmunoensayo. Se desconoce si los complejos inmunes circulantes juegan algún papel - en la patogénesis de la enfermedad de Whipple. (60) La estimulación antigénica crónica de células B y de células plasmáticas, posiblemente contribuya al desarrollo de amiloidosis. (61)

La inmunidad celular ha sido evaluada por medio de: a) Cuenta de linfocitos circulantes; b) respuesta al antígeno - intradérmico in vivo; y c) respuestas de linfocitos a los antígenos mitogénicos in vitro. (TABLA 3)

TABLA 3

FUNCION INMUNOLOGICA EN ENFERMEDAD DE WHIPPLE

FUNCION.	RESULTADOS.
INMUNIDAD HUMORAL	GENERALMENTE NORMAL
INMUNIDAD CELULAR	
-LINFOPENIA	MUY COMUN.
-REDUCCION GELULAS T CIRCULANTES	COMUN
-ANERGIA CUTANEA	COMUN, PERO PUEDE - DESAPARECER DESPUES DE TRATAMIENTO.
-SENSIBILIDAD LINFOCI- TARIA A MITOGENOS IN VITRO	ANORMAL O NORMAL
-INFECCIONES OPORTUNISTAS	AUSENTES

#### IV. DIAGNOSTICO Y DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la enfermedad de Whipple es morfológico. Así, la biopsia de un órgano comprometido es necesaria, y la característica es la acumulación de macrófagos PAS-positivos diastasa resistentes. (62) Sin embargo, a causa de que los macrófagos PAS-positivos se observan en algunas otras — condiciones, (5,6) el diagnóstico exacto de la enfermedad de Whipple requiere de la demostración del bacilo por microscopía electrónica. Esta patología es una de las pocas condiciones en medicina clínica, donde la microscopía electrónica es imprescindible para el diagnóstico exacto. Los sitios más comúnmente biopsiados son: el intestino delgado, colon y ganglios linfáticos periféricos. Sin embargo en raros casos, la enfermedad se ha diagnosticado en vida, por biopsia de médula ósea, pulmón, sinovial, pericardio, o cerebro.

Aunque la enfermedad puede ser diagnosticada solamente por biopsia de tejido, puede producir en cierto modo anomalías radiológicas o endoscópicas características que pueden sugerir el diagnóstico.

Las características radiológicas en el intestino delgado de pacientes con enfermedad de Whipple son: engrosamiento de los pliegues de la mucosa duodenal y yeyunal, con o sin dilatación moderada del intestino delgado. Estos hallazgos son inespecíficos, y pueden observarse en otras condiciones

tales como: Sprue celiaco, linfangiectasia intestinal, síndrome de Zollinger-Ellison, y linfoma. (63)

El crecimiento de los ganglios linfáticos y el engrosamiento de la pared intestinal, se han identificado en la enfermedad de Whipple usando estudios radiográficos rutinarios tales como: linfografía, ultrasonografía y tomografía computada. Nuevamente, éstos hallazgos son inespecíficos, pues — pueden ocurrir también en enfermedades neoplásicas e infecciosas (tuberculosis). (64,65,66,67)

La enfermedad puede dar a la mucosa duodenal una apariencia duodenoscópica característica, es decir, la mucosa — puede estar parcialmente cubierta por placas blanco-amarillas, las cuales representan acumulación de lípidos en los quilíferos dilatados. Estas anomalías endoscópicas desaparecen después de terapia adecuada. (31, 68)

El diagnóstico definitivo requiere el examen microscópico del tejido. Los macrófagos PAS-positivos, diastasa resistentes, son la característica "patognomónica" de la enfermedad. Sin embargo, los macrófagos PAS-positivos pueden encontrarse en el intestino (especialmente en el recto) en — otras condiciones tales como: histiocitosis idiopática del colon, melanosia coli e infección con *Mycobacterium avium* intracelular. (5,6) La enfermedad de Whipple es una condición difusa en el intestino delgado proximal. Por consiguiente, — una biopsia normal debe excluir el diagnóstico. Sin embargo,

se informó un caso en el cual el proceso patológico estaba desigual, presente en algunos fragmentos de biopsia y ausente en otros. En éste caso no había manifestaciones gastrointestinales (diarrea o dolor abdominal) sólo extraintestinales. (69)

Morfológicamente, las vellosidades están preservadas, pero ensanchadas debido a la acumulación de macrófagos espumosos en la lamina propia. Los quilíferos dilatados son prominentes, pero no hay necrosis tisular e inflamación. Ocasionalmente se pueden ver bacterias pequeñas en forma de bastoncillo, por microscopia de luz, usando tinción de gram o Giemsa. En microscopia electrónica los bacilos están libres en el espacio extracelular, ó dividiéndose intracelularmente dentro de los macrófagos y células epiteliales (enterocitos). Los bacilos dentro de los macrófagos se observan en diferentes estadios de degeneración. Los bacilos no destruyen las células epiteliales o sus microvellosidades. Después de la terapia, el bacilo puede desaparecer en pocos días, pero en otros casos requiere de semanas o meses. Un caso raro fué descrito, en quien los macrófagos PAS-positivos y los bacilos fueron encontrados en la submucosa yeyunal pero no en la mucosa. (70)

La enfermedad de Whipple a menudo ha sido diagnosticada por biopsia rectal. (71) Sin embargo, a causa de la inespecificidad del hallazgo de macrófagos PAS-positivos en el -

recto o colon, (5) la enfermedad debe ser diagnosticada por biopsia rectal, si el cuadro clínico es compatible, y si el microscopio electrónico demuestra los organismos bacilares típicos; el mismo criterio debe ser aplicado a otros órganos tales como: ganglio linfático, médula ósea, o sinovial.

Muchos líquidos aspirados son sitios potenciales para la demostración de organismos y a menudo contienen células inflamatorias y concentración elevada de proteínas. Desafortunadamente, los bacilos raramente se demuestran en éstos líquidos, con la posible excepción del humor vítreo.

## V. TRATAMIENTO

Antes de 1950, la enfermedad de Whipple fue una condición fatal. Los casos a menudo fueron diagnosticados en autopsia. Los que se diagnosticaron en vida fueron tratados sin éxito, con corticosteroides, agentes alquilantes o radiación.

En 1952, Paulley informó el primer éxito con el uso de un antibiótico. El paciente estaba aparentemente curado después de dos cursos breves con cloramfenicol. Haax y Van Beck, habían tratado también con éxito a un paciente con salazopiridina (azulfidina). (73)

Algunos criterios deben ser encontrados en un "fármaco ideal", para el tratamiento de la enfermedad de Whipple: 1) la droga debe poder erradicar el organismo del sitio primario de infección (intestino delgado); (2) el fármaco debe ser efectivo por vía oral, ya que es requerido el tratamiento prolongado; 3) el fármaco debe ser efectivo en sitios extraintestinales de la enfermedad; 4) el fármaco debe ser relativamente de bajo costo.

Los fármacos más comunmente usados para tratar la enfermedad son: penicilina (G o VK) y tetraciclinas, ya que cumplen algunos criterios; sin embargo, recientemente se ha emitido que éstas drogas pueden ser ineficaces en la erradicación o prevención de la infección dentro del sistema ner--

vioso central. (75) Ya que la enfermedad de Whipple del sistema nervioso central es una temida complicación que puede ocurrir a pesar de la completa erradicación de la enfermedad intestinal, se ha planteado la necesidad de usar fármacos -- que penetran la barrera hemato-encefalica. (34,75,76) Keinath recientemente revisó la literatura y encontró que de 88 pacientes que habían sido tratados con diversos antibióticos, 31 tuvieron recaída por lo menos una vez después del tratamiento.

Los fármacos que tuvieron mayores recaídas fueron: tetraciclina y penicilina. (TABLA 4)

Por lo tanto, la tetraciclina o la penicilina solas, no son las adecuadas para el tratamiento inicial de la enfermedad de Whipple, y la recaída en el sistema nervioso central es resistente a la terapia establecida; por lo tanto, el fármaco indicado para el manejo inicial es el trimetoprim-sulfametoxazol por vía oral durante un año; sin embargo, ésta recomendación no esta basada en estudios prospectivos o en gran número de pacientes.

TABLA 4  
TRATAMIENTO Y RECAIDA SUBSECUENTE  
EN  
ENFERMEDAD DE WHIPPLE (75)

TRATAMIENTO*	NUMERO	RECAIDA %	RECAIDA SNO
TCN	49	21 (43)	9
PCN-STM, TCN	15	2 (30)	0
PCN + STM	5	2 (40)	0
PCN	8	3 (38)	2
TMP/SMX	3	0 (0)	0
OTROS	8	3 (38)	2
TOTALES	88	31 (35)	13

\* TCN: Tetraciclina; PCN: Penicilina; STM: Estreptomicina;  
TMP/SMX: Trimetoprim-sulfametoxazol.

## B. OBJETIVOS

1. Conocer los aspectos más importantes de la enfermedad de Whipple, ya que ésta patología no es exclusivamente del intestino delgado, sino que presenta una gran variedad de manifestaciones extraintestinales.

2. Revisar la literatura mexicana para conocer la frecuencia de la enfermedad en nuestro país.

3. Analizar la presentación clínica de la enfermedad y compararla con la presentada en los casos informados en - la literatura internacional.

4. Revisar la literatura mundial, para conocer si hay casos informados de la forma segmentaria de la enfermedad.

5. Conocer el abordaje para poder establecer el diag-  
nóstico de esta entidad.

6. Conocer las características histopatológicas de la enfermedad.

7. Informar sobre la eficacia del tratamiento establecido, y compararla con la informada en la literatura médica.

### C. MATERIAL

Se trata de un paciente masculino, de 19 años de edad, estudiante, procedente de Santa Rita Tlahuapa, Puebla., de nivel socioeconómico bajo, con hábitos higiénico-dietéticos deficientes, que vive en condiciones de hacinamiento, con antecedentes de tabaquismo y alcoholismo ocasionales, y sin antecedentes patológicos previos.

Inició su padecimiento 9 meses antes de su ingreso al Hospital Central Sur de Concentración Nacional de Petróleos Mexicanos, al presentar un cuadro de oclusión intestinal, - por lo que se sometió a laparotomía exploradora, encontrándose vólvulo del intestino delgado que no ameritó resección intestinal; cursó con desequilibrio hidroelectrolítico y ácido-base, corregidos adecuadamente, y su evolución postquirúrgica fue buena. Siete meses después, nuevamente presentó oclusión intestinal aguda y desequilibrio hidroelectrolítico; fué intervenido quirúrgicamente, con el hallazgo de gran distensión de asas intestinales y adherencias interasa, y del epiploon a la pared abdominal, con reacción peritoneal. Se efectuó liberación de adherencias. Desde el postoperatorio inmediato presentó un síndrome diarreico moderado, con abundante moco, sensación de distensión abdominal, meteorismo, flatulencia y se agrega dolor abdominal poco específico, vómitos, esteatorrea, ataque al estado general y pérdida de

peso cuantificada en 16 kgs en el lapso de un mes.

Con la sintomatología referida, ingresó al H.C.S.C.N. PEMEX. En el examen físico su peso fué de 37 kgs, se observó ataque al estado general, con palidez de tegumentos, hipotrofia de papilas gustativas, hipotrofia muscular generalizada, distensión abdominal, chapaleo gástrico, peristalsis aumentada, descamación fina de la piel con zonas de hiperpigmentación y reflejos abolidos en la extremidad superior derecha.

Los exámenes de laboratorio revelaron: anemia leve, -- normocítica y normocrómica, leucopenia y niveles bajos de colesterol, albúmina, ácido fólico y vitamina B 12.

Las radiografías simples del abdomen, revelaron dilatación de la cámara gástrica, dilatación de asas del intestino delgado, con niveles hidroaéreos aislados, edema interasa -- discreto y con aire en el ampulla rectal.

En la serie esofagogastroduodenal se encontraron pliegues gástricos engrosados y rigidez de la pared gástrica.

El tránsito intestinal evidenció discreta dilatación -- intestinal y engrosamiento de los pliegues en el duodeno y -- yeyuno. En el colon oral, se observaron "indentaciones y granulaciones difusas" en el colon transverso. La tomografía -- computada del abdomen confirmó el engrosamiento de la pared y de los pliegues gástricos, sin observarse adenomegalias re -- troperitoneales.

Se efectuó panendoscopia, incluyendo yeyunoscopia, en la que se observó mucosa gástrica eritematosa con pliegues engrosados en el fundus y el cuerpo; píloro completamente deformado, pigmentación duodenal con disposición alterada de los pliegues, los cuales se apreciaron edematosos y en el yeyuno, los pliegues se encontraron aplanados. La colonoscopia fue completamente normal.

Se tomaron biopsias a todos los niveles, y el cultivo de las mismas, fué positivo para *Escherichia coli*, pero no fue posible tipificarlo.

En las biopsias del duodeno, las vellosidades se observaron aplanadas y con base ancha, y en una vellosidad se encontraron macrófagos vacuolados con abundante material PAS-positivo en su citoplasma; en las biopsias del yeyuno sólo se observó: vellosidades ensanchadas y aplanadas con dilatación de vasos linfáticos superficiales. Fig.1, Fig.2, y Fig. 3. Las biopsias de mucosa colonica revelaron inflamación crónica inespecífica.

Se efectuó microscopia electrónica en especímenes de duodeno y yeyuno, la que confirmó la existencia de vellosidades atróficas, y en la lamina propia se observó un macrófago, en cuyo citoplasma se encuentra un lisosoma y en cuyo interior, al parecer, se encuentran bacterias semidestruidas. Fig. 4, Fig. 5, y Fig. 6.

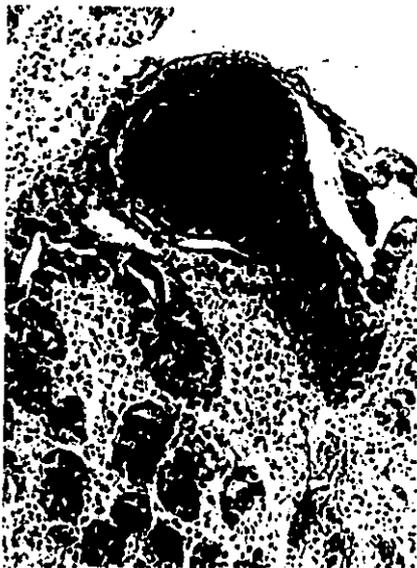


FIG. 1 .: Imagen con microscopia de luz de una vellosidad duodenal, en donde se observa ensanchamiento y aplanamiento de la misma, y en donde existe una infiltración severa de la lamina propia con macrófagos PAS-positivos.

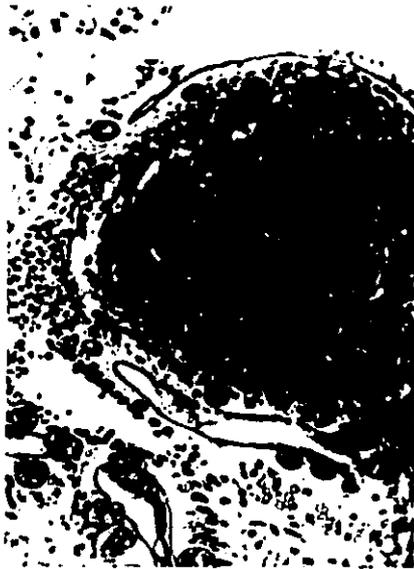


FIG. 2 .: Un acercamiento con mayor resolución de la imagen anterior, en donde se observa dilatación de los vasos linfáticos e infiltración severa de la lamina propia con macrófagos PAS-positivos.



FIG. 3 .: Una panoramica de la vellosidad duodenal, en donde se observa en el extremo superior derecho, la infiltración de la lamina propia.



FIG. 4 .: Imagen de microscopia electrónica de una muestra de mucosa yeyunal, en donde se observan las vellosidades aplanadas y - ensanchadas.

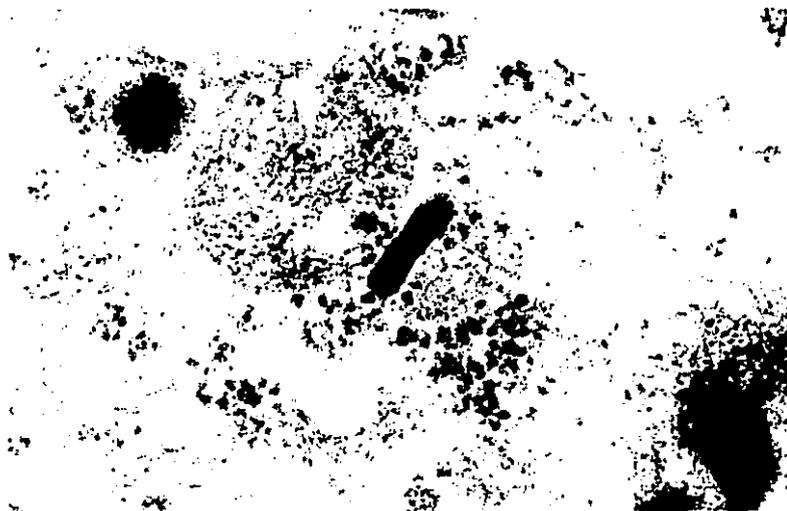


FIG. 5 .: Microfotografía electrónica, en donde se observa un bacilo dentro del citoplasma de un macrófago.



FIG. 6 .: Microfotografía electrónica de un macrófago en cuyo interior se observa un li so so ma, al parecer con bacterias semidestrui da s. (Corte transversal)

Desde el punto de vista cardiológico cursó asintomático, su electrocardiograma y ecocardiograma no mostraron alteraciones. No presentó manifestaciones articulares y sus estudios radiológicos descartaron la presencia de espondilitis - y/o sacroileitis.

Se efectuó electromiografía, ya que en la exploración neurológica se observó abolición de los reflejos osteotendinosos de la extremidad superior derecha, y en el estudio no se apreció evidencia de lesión de neurona motora inferior, sólo disminución del voltaje de los potenciales de la unidad motora, secundaria al estado atrófico muscular.

Durante su evolución cursó con intolerancia de la vía oral, con subsecuente cuadro de obstrucción parcial intestinal con repercusión hidroelectrolítica.

Por tal motivo, se suspendió la vía oral, con instalación de sonda nasogástrica con succión intermitente, y corrección del déficit hidroelectrolítico, además de la administración de Nutrición Parenteral Total.

Se inició administración de trimetoprim-sulfametoxazol - por vía parenteral endovenosa, ante la intolerancia de la vía oral. Con respuesta espectacular a los 20 días de iniciado el tratamiento, inició la tolerancia de la vía oral, y desaparición completa de la sintomatología gastrointestinal, por lo que se administró el antimicrobiano por vía oral a dosis con-

vencionales.

Durante su estancia hospitalaria, cursó en forma transitoria con elevación moderada de las transaminasas oxalacética y piruvica, secundaria a la nutrición parenteral.'

En el seguimiento que se ha llevado a cabo en el paciente, no ha habido manifestaciones de recaída, se encuentra totalmente asintomático con una recuperación ponderal de aproximadamente 20 kgs. Consideramos que el tratamiento debe llevarse durante un año, además de continuar con suplementos de hierro, ácido fólico y vitamina B12.

ESTADO DE LA REDE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

#### D. DISCUSSION

Los aspectos que debemos considerar en el análisis de la enfermedad de nuestro caso son los siguientes: a) La baja frecuencia de la patología; b) la presentación inicial atípica; c) la ausencia de manifestaciones extraintestinales; d) la forma segmentaria de la enfermedad; y e) la excelenta respuesta al tratamiento.

Como ya referí, la enfermedad de Whipple es una entidad muy rara, ya que a la fecha se han reportado menos de 500 casos en la literatura mundial, (1) y en nuestro país no tenemos casos reportados de ésta entidad.

Con respecto a la presentación inicial, ésta es totalmente atípica, ya que el volvulus bien podría ser una manifestación de la enfermedad; sólo tenemos el informe de un caso de enfermedad de Whipple al que se le intervino en forma repetida por dolor abdominal severo e íleo. (25)

En éste caso, el estudio integral llevado a cabo descartó la presencia de afección extraintestinal, observando alteraciones extraintestinales exclusivamente.

Este paciente ilustra un ejemplo de la forma segmentaria de la enfermedad, ya que únicamente algunas vellosidades se encontraron infiltradas por macrófagos positivos al ácido periódico de Schiff; hasta donde sabemos sólo se ha informado un caso con afección intestinal segmentaria, pero acompa-

ñado de afección extraintestinal. (69)

Esta afección segmentaria sugiere la participación de los ganglios mesentéricos, posiblemente pueda explicar la formación de volvulus como primera manifestación.

Aunque la morfología es característica de la enfermedad, no es patognomónica, ya que la misma imagen se ha observado en enteritis por *Mycobacterium avium intracelulare*, entidad que se presenta en personas inmunocomprometidas. En este caso, el diagnóstico se descartó por la ausencia de microorganismos ácido alcohol-resistentes.

La microscopía electrónica confirma el diagnóstico de la enfermedad, al demostrar los bacilos en la lamina propia y es de utilidad en el seguimiento de los pacientes principalmente en caso de recidivas. (24)

En nuestro caso, recibimos apoyo para efectuar la microscopía electrónica, del departamento de Histología de la Facultad de Medicina y de Biomedicina, confirmandose el diagnóstico al demostrar los bacilos dentro de un macrófago.

Por otro lado, la respuesta terapéutica con trimetoprim sulfametoxazol fué extraordinaria en el caso tratado por nuestro grupo. Al respecto se refiere en la literatura que éste fármaco debe establecerse en la terapia inicial de la enfermedad de Whipple. Se considera que la terapia con tetraciclinas o penicilina es inadecuada en la terapia ini-

cial de esta entidad, ya que se reporta hasta un 40% de recaídas con éstos fármacos, por lo que sugerimos que debe administrarse éste fármaco en forma inicial en pacientes diagnosticados con enfermedad de Whipple, y en caso de manifestaciones neurológicas, se debe asociar con cloramfenicol, ya que es un antimicrobiano que penetra la barrera hemato-encefálica. (1,85)

#### E. CONCLUSIONES.

1. De acuerdo a la revisión de la literatura mexicana, no encontramos informes de esta enfermedad en nuestro país.

2. La presentación de la enfermedad en el caso estudiado es totalmente atípica, ya que no se informan casos con --volvulus del intestino delgado como presentación inicial.

3. La afección intestinal en nuestro caso estudiado es segmentaria; la alteración morfológica es característica, --tal y como se describe en el informe clásico, es decir, la --presencia de macrófagos PAS-positivos en la lamina propia.

4. Consideramos que el tratamiento inicial debe ser a base de trimetoprim sulfametoxazol, tal y como se refiere en la reciente literatura médica internacional, aunque ésta recomendación no esta basada en estudios prospectivos o en --gran número de pacientes.

F. BIBLIOGRAFIA

1. Feldman M: Southern Internal Medicine Conference: Whipple's Disease. AM J Med Sci 291(1):56-67, 1986
2. Trier JS: Enfermedad de Whipple. Enfermedades Gastrointestinales, 3a.Ed, Sleisenger MH, Fordtran JS, Ed: Medica Panamericana, 1985 pags. 1258-1269.
3. Chears WC, Ashworth CT: Electron microscopy study of the intestinal mucosa in Whipple's disease: demonstration of encapsulated bacilliform bodies in the lesion. Gastroenterology 41: 129-138, 1961.
4. Yardley JH, Hendrix TR: Combined electron and light microscopy in Whipple's disease. Demonstration of "bacillary bodies" in the intestine. Bull Johns Hopkins Hosp 109: 80-98, -- 1961.
5. Fisher ER, Hellstrom HR: Ceroid-like colonic histiocytosis. Am J Clin Path 42: 581-593, 1964.
6. Gillin JS, Urmacher C, West R, Shike M: Disseminated mycobacterium avium-intracellularé infection in acquired immunodeficiency syndrome mimicking Whipple's disease. Gastroenterology 85: 1187-1191, 1983.
7. Sieracky JC, Fine G: Whipple's disease: Observations on systemic involvement. II. Gross and histologic observations. Arch Pathol 67: 81-93, 1959.
8. Charache P, Bayless TM, Shelley WM, Hendrix TR: Atypical bacteria in Whipple disease. Trans Assoc Am Phys 79: 399-408, 1966.
9. Clancy RL, Tompkins WAF, Muckle TJ, Richardson H, Rawls WE: Isolation and characterization of an aetiological agent in Whipple's disease. Br Med J 3: 568-570, 1975.
10. Greenberger NJ, DeLor J, Fisher J, Perkins RL, Murad T, Karpal F: Whipple's disease. Characterization of anaerobic corynebacteria and demonstration of bacilli in vascular endothelium. Am J Dig Dis 16: 1127-1136, 1971.

11. Kjaerheim A, Midtvedt T, Skrede S, Gjone E: Bacteria in - Whipple's disease. Isolation of a haemophilus strain from the jejunal propria. Acta Path Microbiol Scand 66: 135-142, 1966.
12. Kok N, Dybkaer R, Rostgaard J: Bacteria in Whipple's disease. 1. Results of cultivation from repeated jejunal biopsies prior to, during, and after effective antibiotic treatment. Acta Path 60: 431-449, 1964.
13. Rostgaard J: Bacteria in Whipple's disease. 2. Combined. -- electron and light microscopy. Acta Path 60: 450-461, 1964.
14. Sherris JC, Roberts CE, Porus RL: Microbiological studies of intestinal biopsies taken during active Whipple's disease. Gastroenterology 48: 708-710, 1965.
15. Dobbins WO, Ruffin JM: A light and electron microscopic study of bacterial invasion in Whipple's disease. Am J Path 51:225-242, 1967.
16. Watson JHL, Haubrich WS: Bacilli bodies in the lumen and - epithelium of the jejunum in Whipple's disease. Lab Invest 21: 347-357, 1969.
17. Feurle GE, Volk B, Waldherr R: Cerebral Whipple's disease with negative jejunal histology. N Engl J Med 300: 907-908, 1979.
18. Tesler MA, Witte MH, Becker FF, Dumont AE: Whipple's disease: Identification of circulating Whipple cells in thoracic duct lymph. Gastroenterology 48: 110-117, 1965.
19. Ludwig J, Mülliken K, Steudte E: Do SPC cells of Whipple's disease circulate in the blood? Gastroenterology 70: 824-825, 1976.
20. 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 49: 175-205, 1970.
21. Comer GM, Brandt LJ, Abissi CJ: Whipple's disease: A review. Am J Gastroenterol 78: 107-114, 1983.

22. De Fra M, Casagrande A, Guarino M: Whipple's disease: Apropos of a case demonstrating the existence of the congenital form. *Min Ped* 26: 1723-1743, 1974.
23. Laster L, Waldmann TA, Fenster LF, Singleton JW: Albumin - metabolism in patients with Whipple's disease. *J Clin Invest* 45: 637-644, 1966.
24. Trier JS, Phelps PG, Eidelman S, Rubin GE: Whipple's disease: Light and electron microscope correlation of jejunal - mucosal histology with antibiotic treatment and clinical - status. *Gastroenterology* 48: 684-707, 1965.
25. Lukacs G, Dobi S, Szabo M: A case Whipple's disease with - repeated operations for ileus and complete: *Acta Hepato- - Gastroenterol* 25: 238-242, 1978.
26. Hawkins CF, Farr M, et al.: Detected by electron microscope of rod-shape organisms in synovial membrane from a patient with the arthritis of Whipple's disease. *Ann Rheum Dis* 35: 500-509, 1976.
27. Rubinow A, Canoso JJ, et al.: Arthritis in Whipple's disease. *Israel J Med Sci* 17: 445-450, 1981.
28. Khan MA: Axial arthropathy in Whipple's disease. *J Rheumatol* 9: 928-930, 1982.
29. Feurle GE, Dorken B, Schopf E: HLA B 27 and defects in the T-cell system in Whipple's disease. *Eur J Clin Invest* 9: - 385-389, 1979.
30. Good AE, Beale TF, Simmons JL: A subcutaneous nodule with Whipple's disease: Key to early diagnosis? *Arth Rheum* 23: 856-859, 1980.
31. Berger ML, Siegel DM: Scurvy as an initial manifestation - of Whipple's disease. *Ann Int Med* 114: 58-59, 1984.
32. Schochet SS, Lampert PW: Granulomatous encephalitis in Whipple's disease. Electron microscopic observations. *Acta -- Neuropath* 13: 1-11, 1969.

33. Romanul FGA, Radvany J: Whipple's disease confined to the brain: A case studied clinically and pathologically. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 40: 901-909, 1977.
34. Feldman M, Hendler RS, Morris EB: Acute meningoencephalitis after withdrawal of antibiotics in Whipple's disease. *Ann Int Med* 93: 709-711, 1980.
35. Thompson DG, Ledingham JM: Meningitis in Whipple's disease. *Br Med J* 2: 14-16, 1978.
36. Leland TM, Chambers JK: Ocular findings in Whipple's disease. *South Med J* 71: 335-338, 1978.
37. Knox DL, Bayless TM: Whipple's disease presenting with ocular inflammation and minimal intestinal symptom. *Johns Hopkins Med J* 123: 175-180, 1968
38. Durant WJ, Flood T, Goldberg MF, et al.: Vitrectomy and Whipple's disease. *Ann Ophthalmol* 102:848-851, 1984.
39. Swash M, Schwartz MS, et al.: Myopathy in Whipple's disease. *Gut* 18: 800-804, 1977.
40. Enzinger FM, Helwig EB: Whipple's disease: A review of the literature and report of fifteen patients. *Virchows Arch - Path Anat* 336: 238-268, 1963.
41. Rose AG: Mitral stenosis in Whipple's disease. *Thorax* 33: 500-503, 1978.
42. Ratliff NB, McMahon JT, et al.: Whipple's disease in the porcine leaflets of a Carpentier-Edwards prosthetic mitral valve. *N Engl J Med* 311: 902-903, 1984.
43. Vlietstra RE, Lie JT, et al.: Whipple's disease involving pericardium: Pathological confirmation during life. *Aust - NZ J Med* 8: 649-651, 1978.
44. McAllister HA, Fenoglio JJ: Cardiac involvement in Whipple's disease. *Circulation* 52: 152-156, 1975.
45. James TN, Bulkley BH: abnormalities of the coronary arteries in Whipple's disease. *Am Heart J* 105: 481-491, 1983.
46. Pastor BW, Geerken RG: Whipple's disease presenting as pleuropericarditis. *Am J Med* 55: 827-831, 1973

47. Isenberg JI, Gilbert SB, Pitcher JL: Ascitis with peritoneal involvement in Whipple's disease. *Gastroenterology* 60: 305-310, 1971.
48. Torzillo PJ, Bignoid L, Khan GA: Absence of PAS-positive macrophages in hepatic and lymph nodes granulomata in Whipple's disease. *Aust NZ J Med* 12: 73-75, 1982.
49. Maa LC, Liu H, Gelzayd EA: Inferior vena cava obstruction in Whipple's disease: Association with retroperitoneal lymphadenopathy. *JAMA* 236: 856-857, 1976.
50. Cho C, Linscheer WG, et al.: Sarcoid-like granulomas as an early manifestation of Whipple's disease. *Gastroenterology* 87: 941-947, 1984.
51. Winberg GD, Rose ME, Rappaport H: Whipple's disease of lung. *AM J Med* 65: 873-880, 1978.
52. Girardin MS, Zafrani ES, et al: Hepatic granulomas in Whipple's disease. *Gastroenterology* 86: 753-756, 1984.
53. Viteri AL, Stinson JC, et al: Rod-shaped organism in the liver of a patient with Whipple's disease. *Dig Dis Sci* 24: 560-564, 1979.
54. Kraunz RF: Whipple's disease with cardiac and renal abnormalities. *Arch Intern Med* 123: 701-706, 1969.
55. Lundberg GD, Linder WR: Whipple's disease with associated splenomegaly and pancytopenia. *Arch Int Med* 112: 207-211,
56. Rausing A: Bone marrow biopsy in diagnosis of Whipple's disease. *Acta Med Scand* 193: 5-8, 1973.
57. Nuzum CT, Sandler RS, Paulk HT: Thrombocytosis in Whipple's disease. *Gastroenterology* 80: 1465-1467, 1981.
58. Corazza GR, Frisoni M, et al: Mechanisms of thrombocytosis in Whipple's disease. *Gastroenterology* 82: 165-166, 1982.
59. Dobbins WO: Is there an immune deficit in Whipple's disease? *Dig Dis Sci* 26: 247-252, 1981.
60. Kwitko AO, Shearman DJC, et al: Whipple's disease: A case with circulating immune complexes. *Gastroenterology* 79: 1318-1323, 1980.

61. Sander S: Whipple's disease associated with amyloidosis. Acta Pathol Microbiol Scand 61: 530-536, 1964.
62. Black-Schaffer B: The tinctoral demonstration of a glyco protein in Whipple's disease. Proc Soc Exp Biol Med 72: 225-227, 1949.
63. Philips RL, Carlson HC: The roentgenographic and clinical findings in Whipple's disease. Am J Roentgenol 123: 268-273, 1975.
64. Byler WR, Doub HP: Extraintestinal roentgen manifestations of intestinal lipodystrophy. JAMA 160: 534-536, 1956.
65. Gold RH, Margolin FR: Lymphographic manifestations of Whipple's disease simulating malignant neoplasm. Report of a case. Radiology 98: 117-118, 1971.
66. Graham PM, Kelly CR, Booth JA: Ultrasonic appearance of abdominal lymph nodes in a case of Whipple's disease. J Clin Ultrasound 11: 388-390, 1983.
67. Rijke AM, Falke THM, de Vries RRP: Computed tomography in Whipple's disease. J Comput Assist Tomogr 7: 1101-1102, -1983.
68. Crane S, Schlippert W: Duodenoscopic findings in Whipple's disease. Gastrointest Endosc 24: 248-249, 1978.
69. Moorthy S, Nolley G, Hermos JA: Whipple's disease with minimal intestinal involvement. Gut 18: 152-155, 1977.
70. Kuhajda FP, Belitsos NJ, et al: A submucosal variant of Whipple's disease. Gastroenterology 82: 46-50, 1982.
71. Fleming WH, Yardley JH, Hendrix TR: Diagnosis of Whipple's disease by rectal biopsy. N Engl J Med 267: 33-34, 1962.
72. Paulley JW: Whipple's disease. Acta Gastroent Belg 27: 519-1964.
73. Haex AJC, van Beek C: Behandeling van de ziekte van Whipple met chemotherapeutica en antibiotica. Nederl Tijdschr Geneesk 99: 2270-2276, 1955.
74. Davis TD, McBee JW, et al: The effect of antibiotic and steroid therapy in Whipple's disease. Gastroenterology 44: 112-116, 1963.

75. Keinath RD, Merrell DE, Vlietstra R, Dobbins WO: Antibiotic treatment and relapse in Whipple's disease. *Gastroenterology* 88: 1867-1873, 1985.
76. Ryser RJ, Locksley RM, et al: Reversal of dementia associated with Whipple's disease by trimethoprim-sulfamethoxazole, drugs that penetrate the blood-brain barrier. *Gastroenterology* 86: 745-752, 1984.
77. Dobbins WO, et al: Bacillary characteristics in Whipple's disease: An electron microscopic study. *Gastroenterology* 80: 1468-1475, 1981.
78. James TN, Bulkley BH, Kent SP: Case report: Vascular lesions of the gastrointestinal system in Whipple's disease. *Am J Med Sci* 228 (3): 125-129, 1984.
79. Schmitt BP, Richardson H, Smith E, Kaplan R: Encephalopathy Complicating Whipple's Disease. Failure to Respond to Antibiotics. *Ann Intern Med* 94: 51-52, 1981
80. Johnson I, Diamond I, Cerebral Whipple's Disease. Diagnosis by brain biopsy. *Am J Clin Pathol* 74: 486-490, 1980.
81. Gupta S, Pinching AJ, Onwubalili J, Vince A, Evans DJ, -- Hodgeon J.F.: Whipple's disease with unusual clinical, -- bacteriologic, and immunologic findings. *Gastroenterology* 90: 1286-1289, 1986.
82. Gonzalez-Licea A, Yardley JH: Whipple's disease in the -- rectum. Light and electron microscopic findings. *Am J Pathol* 52: 1191-1206, 1968.
83. Weiner SR, Utsinger P.: Whipple disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 15 (3): 157-167, 1986.
84. Escartín Marín P, Garrido Botella A, Gonzalo Molina M.A., Gea Rodríguez F.: Enfermedad de Whipple. *Tratado de Medicina Práctica. Medicina. 2a Ed. 3: 144-147.*
85. Greenberger NJ, Isselbacher KJ.: Disorders associated with lymphatic obstruction. Whipple's disease. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 2 Ed 11o. Braunwald, Isselbacher, Peterdorf, Wilson, Martin, Fauci, Ed: Mc Graw Hill 1987 pags: 1270-1271, 1462.