

Diagnóstico de Enfermedad de Whipple a raíz de manifestaciones oculares

Diagnosis of Whipple's disease through ocular manifestations

S. Marín-Martínez, X. Carreras-Castañer, J. Giralt-Josa, A. Moll-Udina, V. Llorens, A. Adán

Departamento de Oftalmología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Sara Marín Martínez

E-mail: saramarin11.martinez@gmail.com

Resumen

Introducción: La enfermedad de Whipple es una patología infecciosa sistémica infrecuente que puede producir afectación ocular.

Caso clínico: Varón de 53 años con visión borrosa en ojo izquierdo asociado a artralgias y pérdida de 20kg. Presenta precipitados queráticos finos bilaterales, sin reacción en cámara anterior, infiltrados y hemorragias retinianas en ojo derecho y vitritis contralateral. La biopsia sinovial de rodilla fue positiva para *Tropheryma whipplei*. Se realizó vitrectomía pars plana por persistencia de inflamación intraocular.

Conclusiones: La enfermedad de Whipple supone un reto diagnóstico por lo que el oftalmólogo puede jugar un papel clave en determinadas ocasiones.

Palabras clave: Enfermedad de Whipple. Uveítis. Artralgias. Malabsorción. Espondiloartropatía.

Resum

Introducció: La malaltia de Whipple és una patologia infecciosa sistèmica infreqüent que pot produir afectació ocular.

Cas clínic: Home de 53 anys amb visió borrosa a l'ull esquerra associat a artràlgies i pèrdua de 20kg. Presenta precipitats queràtics fins bilaterals, sense reacció a càmera anterior, infiltrats i hemorràgies retinianes a l'ull dret i vitritis contralateral. La biòpsia sinovial de genoll va ser positiva per *Tropheryma whipplei*. Es va realitzar vitrectomia pars plana per persistència d'inflamació intraocular.

Conclusions: La malaltia de Whipple suposa un repte diagnòstic, és per això que l'oftalmòleg pot jugar un paper clau en algunes ocasions.

Paraules clau: Malaltia de Whipple. Uveítis. Artràlgies. Malabsorció. Espondiloartropatia.

Abstract

Introduction: Whipple's disease is a rare infectious condition that can produce ocular manifestations.

Clinical case: A 53-year-old man presented blurred vision, arthralgias and weight loss. Biomicroscopy showed the presence of fine keratic precipitates in both eyes, and no anterior chamber reaction was found. Funduscopy exploration showed retinal infiltrates in the right eye as well as vitritis in the left eye. A synovial biopsy of the knee was positive for *Tropheryma whipplei*. A pars plana vitrectomy was performed due to persistent intraocular inflammation.

Conclusions: Diagnosis of Whipple's disease could be challenging and ophthalmologists could play an important role in certain occasions.

Key words: Whipple's disease. Uveitis. Arthralgia. Malabsorption. Spondyloarthropathy.

Premio al mejor caso clínico 51è Congrès de la Societat Catalana d'Oftalmologia.

Introducción

La enfermedad de Whipple (EW) es una patología multisistémica, de origen infeccioso, producida por la bacteria gram positiva *Tropheryma whipplei* (*T.whipplei*). Se trata de una afección rara, con una incidencia menor a 1/1.000.000 habitantes/año y afecta mayoritariamente a hombres (8:1) caucásicos de mediana edad¹. La transmisión es fecal-oral aunque el agente causal es comensal en el 7-35% de la población, encontrándose en heces, saliva, jugo gástrico y mucosa digestiva². El diagnóstico se realiza mediante biopsia del tejido afectado. La tinción citológica evidencia macrófagos que tiñen con Ácido Peryódico de Schiff (PAS). Este hallazgo no es patognomónico de esta entidad, ya que puede aparecer en diferentes infecciones como la producida por *Mycobacterium avium-intracellulare*, criptococosis y VIH entre otras³. Es por ello que se debe realizar confirmación mediante *Polymerase Chain Reaction* (PCR) para *T. Whipplei*. Las manifestaciones oculares son infrecuentes y variadas. El objetivo de este trabajo es presentar el caso de un paciente con afectación ocular por EW.

Caso clínico

Varón caucásico de 53 años que refiere artralgias migratorias desde hace 10 años y disminución de 20 kg en 2 años sin causa aparente. Niega otros antecedentes médicos u oftalmológicos

y toma ocasionalmente antiinflamatorios no esteroideos para el dolor articular. Consulta por visión borrosa en el ojo izquierdo (OI) desde hace 1 mes. La agudeza visual (AV) en escala decimal fue de la unidad en el ojo derecho (OD) y de 0,7 en el OI, con presión intraocular normal. A la biomicroscopía se observaron precipitados queráticos finos blanquecinos bilaterales, sin reacción en cámara anterior y cristalinos claros. En el fondo de ojo se observaron y documentaron mediante retinografía de campo amplio (Figura 1) y retinografía de campo amplio con autofluorescencia del fondo (Figura 2) la presencia de infiltrados retinianos bilaterales, hiperautofluorescentes, sin patrón de distribución, y alguna hemorragia intrarretiniana en periferia media en OD. En el OI se objetivó vitritis de predominio central. En la tomografía de coherencia óptica (OCT) macular se observaron un perfil foveal conservado y capas retinianas preservadas. Al interrogatorio dirigido el paciente negó presencia de aftas ni lesiones cutáneas y la exploración física evidenció síndrome constitucional grave. La analítica mostraba proteína C reactiva de 5mg/L, leucopenia, linfopenia y anemia normocítica-normocroma. Las serologías realizadas para sífilis, VIH y virus de las hepatitis fueron negativas, al igual que el factor reumatoide y el HLA-B27. El resultado del quantiferon fue indeterminado, probablemente por la linfopenia. La radiografía de articulaciones sacroilíacas mostró afectación bilateral. Ante la sospecha de panuveítis bilateral de causa no infecciosa, se inició tratamiento con 30 mg de prednisona vía oral.

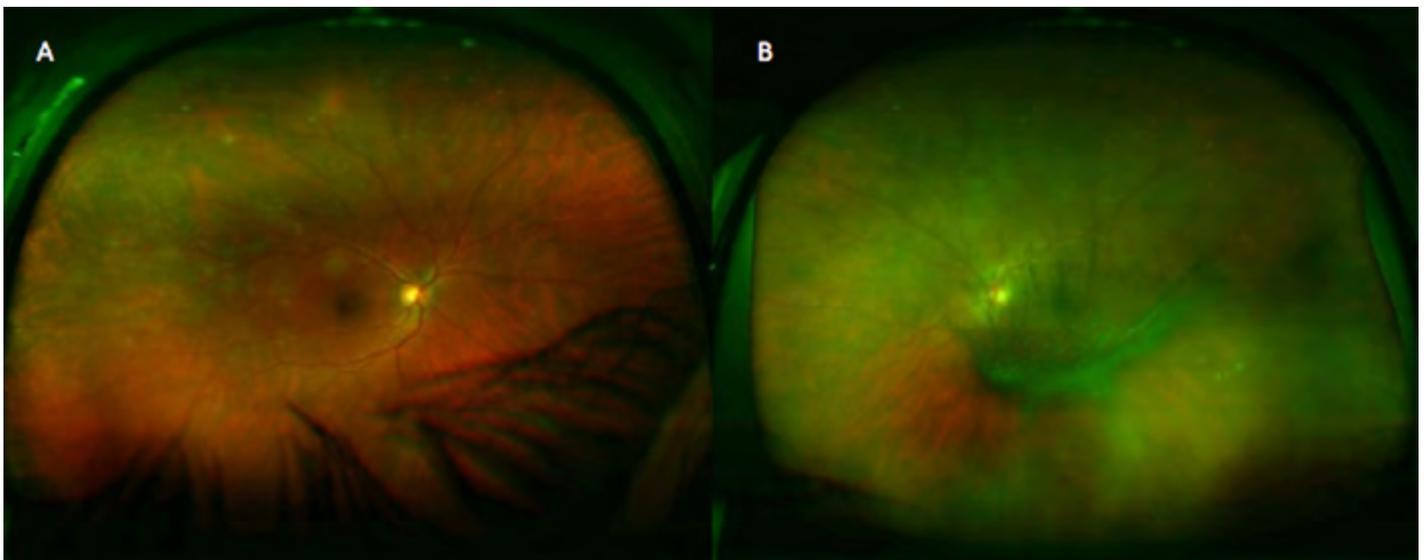


Figura 1. Retinografía de campo amplio. **A.** Se observan infiltrados retinianos blanco-amarillentos de distintos tamaños de predominio temporal, alguna pequeña hemorragia intrarretiniana en media periferia. **B.** intensa vitritis central, infiltrados retinianos en periferia nasal.

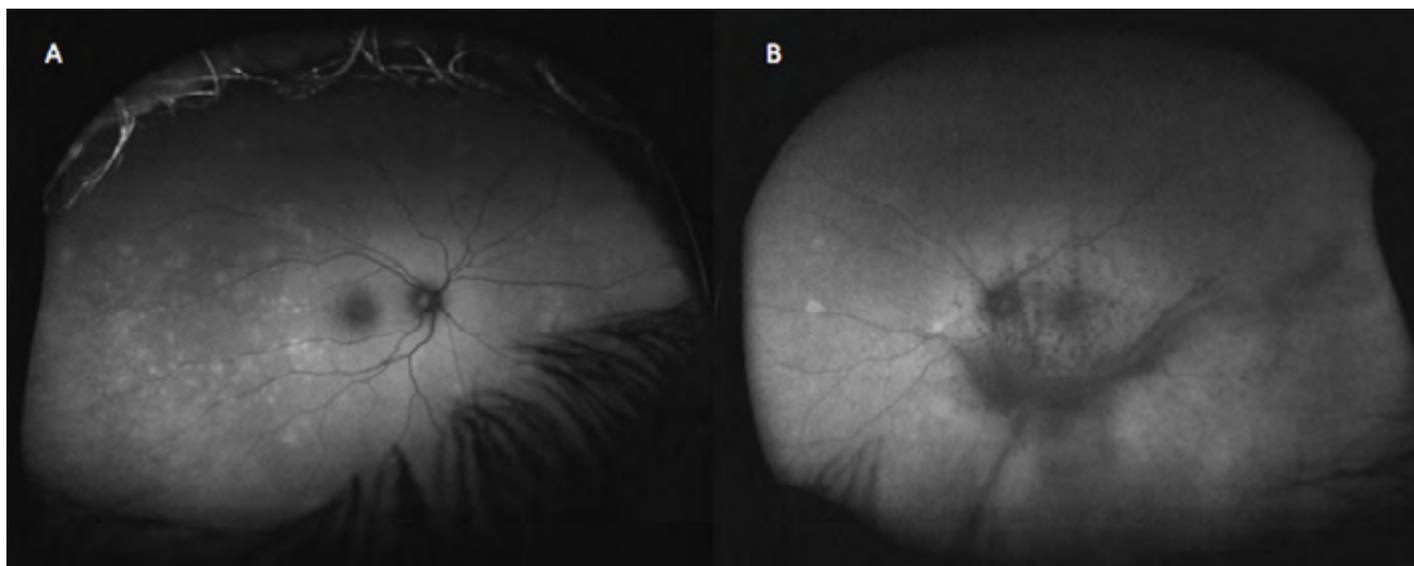


Figura 2. Autofluorescencia. **A.** lesiones retinianas difusas hiperautofluorescentes, que predominan en región temporal. **B.** intensa vitritis central, lesiones retinianas hiperautofluorescentes en periferia nasal.

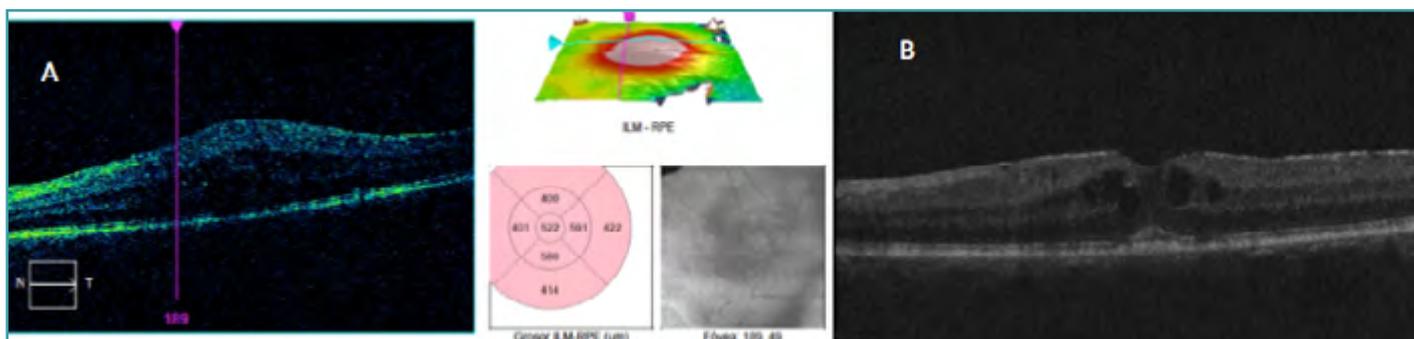


Figura 3. OCT macular. **A.** Edema macular a los 8 meses del diagnóstico de enfermedad de Whipple, antes de la VPP. **B.** persistencia de quistes intrarretinianos, presencia de MER con perfil foveal conservado, 3 meses después de VPP.

Se realizó una biopsia sinovial de rodilla mediante artroscopia y el resultado fue positivo para PCR de *T. whipplei*. Se inició tratamiento con ceftriaxona endovenosa durante 2 semanas y posteriormente 2 semanas más por vía oral. Como consecuencia del inicio de tratamiento antibiótico el paciente desarrolló una reacción de Jarisch-Herxheimer. Este fenómeno junto a la inmunosupresión y desnutrición severa producida por la propia enfermedad precipitó en un ingreso hospitalario prolongado. Posteriormente desarrolló un empeoramiento clínico progresivo debido a la afectación multiorgánica, y en especial, por las complicaciones a nivel cardíaco. El tratamiento de mantenimiento fue con sulfadiacina, hidroxiquina y doxiciclina durante 18 meses.

Tras 8 meses del diagnóstico, y sin haber realizado seguimiento oftalmológico, refiere empeoramiento de AV en OI a 0,3 mientras que en el OD permanecía en la unidad. En la exploración destacaron catarata incipiente subcapsular posterior, vitritis posterior y aparición de edema macular en OI (Figura 3-A). No se observaron signos de uveítis anterior. Se intervino al paciente mediante vitrectomía pars plana (VPP) y a los 3 meses la AV mejoró a 0,6 con desaparición de signos inflamatorios e infiltrados retinianos. En la OCT se observó persistencia de quistes intrarretinianos, aparición de membrana epirretiniana (MER) con perfil foveal preservado (Figura 3-B). El paciente no acudió a visitas sucesivas.

Discusión

La EW suele iniciarse con un periodo prodrómico consistente en artralgias en el 80% de los casos² y, posteriormente una segunda fase con afectación multisistémica. El paciente presentaba artralgias de 10 años de evolución antes de la aparición de la clínica ocular, hecho que coincide con la evolución de la enfermedad, ya que entre los pródromos y la segunda fase suelen pasar 6 años de media⁴. Este intervalo puede verse acortado si existe tratamiento inmunosupresor⁴. Durante la segunda fase se produce un agrandamiento de vellosidades intestinales, ya que los macrófagos intestinales son las células diana de la infección. Esto conduce a la aparición de diarrea crónica, pérdida de peso y afectación de diferentes órganos y sistemas². En el caso de nuestro paciente había perdido 20 kg de peso y había debutado con clínica ocular 2 años después. Creemos que la evolución tórpida del paciente fue en parte precipitada por la terapia corticoidea iniciada por el cuadro ocular, que actuó como desencadenante del fallo multisistémico. Durante el ingreso se amplió el estudio y se concluyó que presentaba una EW multisistémica ya que la PCR para *T. whipplei* fue positiva en líquido sinovial, heces, saliva, duodeno, pericardio, válvulas cardíacas y líquido cefalorraquídeo.

Las manifestaciones oculares pueden ser primarias o secundarias a afectación del sistema nervioso central (SNC)⁵. Aparecen entre el 4-27% y pueden ser muy variadas: uveítis anterior no granulomatosa, vitritis, retinitis, neuritis retrobulbar, hemorragia vítrea o retiniana, papiledema, alteraciones de la motilidad ocular o de la periórbita^{6,7}. La afectación ocular suele aparecer en fases tardías y es excepcional cuando no existe afectación digestiva^{7,8}. Las posibles hipótesis de daño oftálmico son el mecanismo inmune debido al fenómeno de hipersensibilidad, o bien invasión directa intraocular. Además, se ha descrito posible acantonamiento del germen en SNC³, por lo que pensamos que podría ocurrir también en cavidad vítrea. Es por ello que, tras varios meses de tratamiento antibiótico, se decidió intervenir al paciente mediante VPP por persistencia de vitritis posterior y edema macular de nueva aparición. El objetivo fue descartar foco infeccioso ocular y eliminar posible reservorio vítreo. Tanto el cultivo como la detección genética para la muestra de humor vítreo resultaron negativas para *T. whipplei*, por escasa muestra y seguramente también por el largo periodo con tratamiento antibiótico. Los análisis citológicos y moleculares de muestras de vítreo pueden conducir al diagnóstico, pero una muestra negativa no descarta la infección³. La vitrectomía diag-

nóstica podría ser útil para filiar la causa de inflamación ocular en determinadas ocasiones. Se ha propuesto que en pacientes con sospecha de EW se centrifugue la muestra vítrea y se someta a tinción PAS con posterior demostración de macrófagos PAS + en biopsia yeyunal⁹. No existe consenso sobre el tratamiento óptimo ni duración para la EW ocular. Algunos autores proponen trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) y rifampicina a dosis plenas durante 1 año y TMP-SMX a dosis bajas durante unos meses más³. Nuestro paciente recibió un tratamiento de un año y medio de duración. Resulta crucial la detección precoz de la enfermedad para prevenir daño neurológico irreversible o incluso la muerte¹⁰.

Conclusiones

La EW es una afección infrecuente, de difícil diagnóstico debido a su sintomatología inespecífica y multisistémica. Se debe sospechar ante un paciente con clínica oftalmológica acompañada de artralgias, pérdida de peso, diarrea y clínica neurológica, ya que se trata de una enfermedad mortal sin tratamiento, el cual debe durar al menos 1 año, y con correcta cobertura del SNC. Es por ello que el oftalmólogo puede jugar un papel clave en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.

Fuentes de financiación

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Bibliografía

- Lieger O, Otto S, Clemetson I, Arnold M, Iizuka T. Orbital manifestation of whipple's disease: an atypical case. *J Craniomaxillofac Surg*. 2007;35(8):393-6. Doi: 10.1016/j.jcms.2007.03.005.
- Marth T, Moos V, Müller C, Biagi F, Schneider T. Tropheryma whipplei infection and Whipple's disease. *Lancet Infect Dis*. 2011;16(3):e13-22. Doi: 10.1016/S1473-3099(15)00537-X.
- Touitou V, Fenollar F, Cassoux N, Merle-Beral H, LeHoang P, Amoura Z, et al. Ocular Whipple's disease: therapeutic strategy and long-term follow-up. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1465-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.01.024.
- Gudiño-Gomezjurado M, Gudiño-Gomezjurado A. Pathophysiology, diagnosis and treatment of Whipple's disease. *Medwave*. 2011;11(08):e5112. Doi: 10.5867/medwave.2011.08.5112.
- Lee AG. Ocular Whipple's disease. *Ophthalmology*. 2002;109(11):1952-3. Doi:10.1016/s0161-6420(02)01213-7.

6. Fanlo-Mateo P, Heras-Mulero H, Jimenez-Bermejo F, Montes-Diaz M. Birdshot-like retinochoroidopathy as onset of Whipple's disease. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2016;91(1):48-9. Doi: 10.1016/j.oftal.2015.09.005.
7. Lisboa M, Domingues I, Pamplona J, Barata P, Morgado J, Brotas V. Bilateral panuveitis associated with Whipple disease – case report. *GMS Ophthalmol Cases*. 2014;4:Doc01. Doi: 10.3205/oc000014.
8. Arriola-Villalobos P, Ruiz-Medrano J, Diaz-Valle D, Benitez-Del Castillo JM. Chronic bilateral panuveitis as first manifestation of Whipple's disease. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(10):467-8. Doi: 10.1016/j.med-cli.2015.11.020.
9. Alba-Linero C, Espinosa Barberi G, Llorenç V, Adán. Diagnostic vitrectomy: a case series in a single referral center. *Arch Soc Esp Oft*. 2019;94(11):529-535. Doi: 10.1016/j.oftal.2019.07.017.
10. Thaler S, Grisanti S, Klingel K, Raible A, Kempf V, Schulte B. Intermediate uveitis and arthralgia as early symptoms in Whipple's disease. *Int J Infect Dis*. 2010;14 Suppl 3:e388-9. Doi: 10.1016/j.ijid.2009.11.038.