

MANUAL DE MICROBIOLOGÍA CLÍNICA DE LA ASOCIACIÓN ARGENTINA DE MICROBIOLOGÍA

VOLUMEN I

Bacterias de Importancia Clínica

Editores

HORACIO A. LOPARDO

Consultor Honorario del Servicio de Microbiología del Hospital de Pediatría
"Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

Profesor Consulto de Microbiología Clínica. Facultad de Ciencias Exactas.
Universidad Nacional de La Plata

Miembro del grupo STREP de SADEBAC,
Asociación Argentina de Microbiología
Director de la revista Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

SILVIA C. PREDARI

Ex-Jefa del Departamento de Microbiología del Instituto de Investigaciones
Médicas Alfredo Lanari. Universidad de Buenos Aires

Asesora de la Revista Argentina de Microbiología, publicación científica oficial de
la Asociación Argentina de Microbiología

Miembro de la Subcomisión de Bacterias Anaerobias, SADEBAC, Asociación
Argentina de Microbiología

CARLOS VAY

Profesor Asociado de Microbiología Clínica. Facultad de Farmacia y Bioquímica.
Jefe Laboratorio de Bacteriología Departamento de Bioquímica Clínica. Hospital
de Clínicas "Gral. José de San Martín"

Director Carrera de Especialización en Bacteriología Clínica. Facultad de Farmacia
y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

INDICE GENERAL

Parte I. Temas generales de Microbiología Clínica

Parte Ia. Taxonomía bacteriana

Parte Ib. Métodos generales de identificación bacteriana

Partell. Microorganismos aerobios y anaerobios facultativos

Parte IIa. Cocos gram positivos

Parte IIa.1. Cocos gram positivos, catalasa positivos

Capítulo IIa.1.1. *Staphylococcus* spp.

Capítulo IIa.1.2. Otros géneros

Apéndice I. Pruebas bioquímicas manuales: fundamento y método.

Parte IIa.2. Cocos gram positivos, catalasa negativos

Capítulo IIa.2.1. Estreptococos β -hemolíticos

Capítulo IIa.2.2. *Streptococcus pneumoniae*

Capítulo IIa.2.3 Estreptococos del grupo viridans

Capítulo IIa.2.4. *Enterococcus*, *Vagococcus*, *Lactococcus*

Capítulo IIa.2.5. *Abiotrophia*, *Granulicatella*, *Gemella*, *Aerococcus* y bacterias

Relacionadas

Apéndice II. Pruebas bioquímicas manuales: fundamento y método.

Parte IIb. Bacilos gram positivos

Parte IIb.1. Esporulados

Parte IIb.2. No esporulados

Capítulo IIb.2.1 *Corynebacterium* spp. y bacterias relacionadas

Capítulo IIb.2.2. *Listeria*

Capítulo IIb.2.3. *Nocardia*

Capítulo IIb.2.4. Bacilos gram positivos, catalasanegativos

Capítulo IIb.2.5. Micobacterias

Apéndice III. Pruebas bioquímicas manuales: fundamento y método.

Parte IIc. Bacilos gram negativos

Parte IIc.1. Enterobacterias

Capítulo IIc.1.1. Diagnóstico y caracterización de *Escherichia coli* diarregénico

Capítulo IIc.1.2. *Shigella* spp.

Capítulo IIc.1.3. *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pantoea*, *Cronobacter*, *Raoultella* y *Serratia*.

Capítulo IIc.1.4. *Salmonella*, *Edwardsiella* y *Citrobacter*

Capítulo IIc.1.5. *Proteus*, *Morganella* y *Providencia*

Capítulo IIc.1.6. *Yersinia* y otras enterobacterias.

Apéndice IV. Pruebas bioquímicas manuales: fundamento y método.

Capítulo IIc.2. Bacilos gram negativos no fermentadores

Capítulo IIc.2.1. *Pseudomonas*

Capítulo IIc.2.2. *Acinetobacter*

Capítulo Ilc.2.3. *Burkholderia*
Capítulo Ilc.2.4. *Flavobacterium*, *Chryseobacterium* y *Elizabethkingia*
Capítulo Ilc.2.5. *Stenotrophomonas*
Apéndice V. Pruebas bioquímicas manuales: fundamento y método.

Capítulo Ilc.3. Bacilos gram negativos oxidasa positivos y fermentadores de lactosa
Capítulo Ilc.3.1. *Vibrio*
Capítulo Ilc.3.2. *Aeromonas*, *Plesiomonas* y *Chromobacterium*
Capítulo Ilc.3.3. *Pasteurella*
Apéndice VI. Pruebas bioquímicas manuales: fundamento y método.

Capítulo Ilc.4. Bacilos gram negativos exigentes
Capítulo Ilc.4.1. *Haemophilus*
Capítulo Ilc.4.2. Bacilos gram-negativos del grupo ACEK
Capítulo Ilc.4.3. *Bordetella*
Capítulo Ilc.4.4. *Brucella*
Capítulo Ilc.4.5. *Helicobacter*
Capítulo Ilc.4.6. *Campylobacter*
Apéndice VII. Pruebas bioquímicas manuales: fundamento y método.

Parte IId. Cocos gram negativos
Capítulo IId.1. *Neisseria meningitidis*
Capítulo IId.2. *Neisseria gonorrhoeae*
Capítulo IId.3. Otras neiserias y *Moraxella catarrhalis*
Apéndice VIII. Pruebas bioquímicas manuales: fundamento y método.

Parte IIf. Bacterias atípicas I
Capítulo IIf.1. *Chlamydia*
Capítulo IIf.2. *Legionella*
Capítulo IIf.3. Micoplasmas
Apéndice IX. Métodos de identificación: fundamento y método.

Parte II.f. Bacterias atípicas II
Capítulo II.f.1. *Bartonella*
Capítulo II.f.2. *Rickettsia* y *Ehrlichia*
Capítulo II.f.3. *Coxiella*
Capítulo II.f.4. *Tropherima whipplei*
Apéndice IX a. Métodos de identificación

Parte IIg. Espiroquetas
Capítulo IIg.1. *Treponema*
Capítulo IIg.2. *Borrelia*
Capítulo IIg.3. *Leptospira*
Apéndice IXb

Parte III Microorganismos anaerobios

Parte IIIa. Métodos de cultivo e identificación de microorganismos anaerobios
Parte IIIb. Cocos gram positivos anaerobios

Parte IIIc. Bacilos gram positivos anaerobios esporulados
Parte IIId. Bacilos gram positivos anaerobios no esporulados
Parte IIIe. Bacilos gram negativos anaerobios
Parte IIIe. Cocos gram positivos y gram negativos anaerobios
Apéndice X. Pruebas bioquímicas manuales: fundamento y método.

Parte II

BACTERIAS ATÍPICAS II

Editor responsable

HORACIO A. LOPARDO

Capítulo If.4

Tropheryma whipplei

HORACIO A. LOPARDO

Consultor Honorario del Servicio de Microbiología del Hospital de Pediatría
"Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

Profesor Consulto de Microbiología Clínica. Facultad de Ciencias Exactas.
Universidad Nacional de La Plata

Miembro del grupo STREP de SADEBAC,
Asociación Argentina de Microbiología

Director de la revista Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Correspondencia. E-mail: hlopar25@gmail.com

Se sugiere citar este capítulo de la siguiente manera: Lopardo HA. *Tropheryma whipplei*. En: Lopardo HA, Predari SC, Vay C (editores). Parte If. Bacterias Atípicas II, Capítulo If.4. Manual de Microbiología Clínica de la Asociación Argentina de Microbiología. Buenos Aires, Argentina. AAM, 2019.

Índice

Capítulo	Título	Pág
Índice general		2
II f.4	<i>Tropherima whipplei</i>	
	Introducción	8
	Taxonomía	9
	Descripción del agente	9
	Epidemiología	10
	Significado clínico	10
	Portación	13
	Diagnóstico microbiológico	13
	Toma, transporte y conservación de las muestras	13
	Examen microscópico directo	14
	Detección de antígenos	15
	Detección de ácidos nucleicos	16
	Cultivo e identificación	18
	Pruebas serológicas	19
	Evaluación, interpretación y notificación de los resultados	19
	Sensibilidad a los antibióticos	20
	Tratamiento	21
	Bibliografía	22

Introducción

El autor de este capítulo no tiene experiencia personal en lo referente a esta bacteria y, por lo tanto, el mismo está basado en una revisión de la literatura. Sugerimos consultar el capítulo *Tropheryma whipplei* del Manual de Microbiología Clínica, de 2015, de la Sociedad Americana de Microbiología ²¹, en caso de querer profundizar en determinados aspectos de esta materia.

Tropheryma whipplei (previamente *Tropheryma whippelii*)³⁷ es el agente etiológico de la enfermedad que George Hoyt Whipple describiera como una lipodistrofia intestinal en 1907 y que más tarde se conociera como enfermedad de Whipple ^{13, 26, 43, 56}. Este investigador la definió como una enfermedad fatal caracterizada por dolor diseminado en varias articulaciones, diarrea, esteatorrea y pérdida de peso. *T. whipplei* es una bacteria gram positiva que ha sido identificada también en infecciones del sistema nervioso central, endocarditis y artritis séptica, entre otras. El diagnóstico clínico y microbiológico de estas infecciones resulta dificultoso debido a la rareza de esta enfermedad, a la diversidad de síntomas, frecuentemente inespecíficos, al carácter exigente de esta bacteria y a la falta de pruebas serológicas no invasivas ⁴³.

Taxonomía

En 1991, Wilson et al. identificaron a esta bacteria por amplificación del gen *16S rRNA*, y posterior secuenciación, a partir de una biopsia intestinal⁶⁶. El nombre *Tropheryma* deriva del griego *trophe* (nutrición) y *eryma* (barrera)²⁸. *T. whipplei* es miembro de la familia *Cellulomonadaceae*, que pertenece a la clase *Actinobacteria*, orden *Actinomycetales*².

Descripción del agente

Si bien se trata de una bacteria gram positiva, *T. whipplei* se tiñe muy mal con la coloración de Gram y es Ziehl-Neelsen negativa. Puede encontrarse formando acúmulos intracelulares dentro de vacuolas fagocíticas o también como bacterias extracelulares⁴⁸. Tiene la forma de bacilos finos que se tiñen con PAS (*periodic acid Schiff*) debido a la presencia de glucoproteínas en su envoltura trilaminar^{28, 60}. Los datos de dos genomas secuenciados revelaron un genoma pequeño (<1 Mbp) que, como se mencionó previamente, carece de genes para la biosíntesis de algunos metabolitos claves para su crecimiento. Se observaron nuevas proteínas de superficie que se denominaron WiSP. Se detectaron también elementos repetitivos que podrían jugar algún rol en la variación antigénica, lo que sugiere una coevolución de *T. whipplei* dependiente del hospedador².

Epidemiología

Se calcula que la incidencia anual de la enfermedad de Whipple es de un caso por 100 000 a 1 000 000 de habitantes ⁵⁶.

Las infecciones producidas por *T. whipplei* están prácticamente restringidas a la población blanca de Europa y Estados Unidos y a personas del sexo masculino (73%) y de mediana edad (promedio 56 años) ³². En función de que han afectado a varias personas de unos pocos grupos familiares ²³, se detectó su asociación con una mutación en un factor de transcripción en los pacientes susceptibles ⁶³. La pérdida de la función reguladora de IRF4 respecto de la respuesta de los macrófagos en la inmunidad celular dirigida a esta bacteria, estaría ligada a un perfil específico de expresión genética ³².

El ADN de esta bacteria fue encontrado en aguas servidas, heces y saliva humana de personas no afectadas por la enfermedad de Whipple ^{26, 37, 59}. Las pruebas serológicas también indicaron que la exposición a esta bacteria era frecuente ⁴⁸.

Significado clínico

Actualmente se considera que *T. whipplei* ingresa al organismo humano por vía oral muy tempranamente en la niñez ^{26, 42, 43, 56}. A esa edad el ser humano se convierte en portador asintomático de esta bacteria e incluso ésta puede provocar gastroenteritis autolimitada, fiebre o tos. La respuesta inmune humoral y celular

determina normalmente la expulsión de *T. whipplei*. En personas que tienen condiciones predisponentes puede persistir durante años y diseminarse para dar lugar a la enfermedad de Whipple clásica, con infiltración de la lámina propia por macrófagos activados, que no pueden destruir a *T. whipplei*²².

La caracterización de factores bacterianos involucrados en la enfermedad, la modulación de la respuesta inmune y la identificación de factores predisponentes del hospedador son todavía materia de investigación^{18, 41, 55, 57}.

En la enfermedad de Whipple clásica es probable que la infección con *T. whipplei* ocurra algunos años antes de la aparición de los síntomas. Las artralgias migratorias son los síntomas que por lo general inducen a la consulta médica. La diarrea crónica aparece en forma insidiosa y, a medida que se va agravando, también se empeora el estado general del paciente: síndrome de malabsorción, pérdida de peso, dolor abdominal y linfadenopatías. También pueden presentarse síntomas inespecíficos como sudoración, astenia y fiebre. Puede estar involucrado el sistema nervioso central (SNC) en un 20% de los pacientes³². En este caso el pronóstico es ominoso, aún con tratamiento antibiótico, porque ocurren daños irreversibles. Incluso algunas manifestaciones neuropsiquiátricas pueden ser los únicos hallazgos patológicos de la infección por *T. whipplei* (depresión, cambios en la personalidad, demencia, etc.)⁵. En estos casos el diagnóstico puede demorarse. Para el caso de este tipo de complicaciones del SNC se recomienda el uso de PCR en líquido cefalorraquídeo o en biopsia cerebral.

La artropatía también puede ser el único síntoma de la infección y suele confundirse con artritis reumatoidea.

El compromiso ocular se da entre un 2,7 y un 6% de los casos ³². Los síntomas pueden ser la pérdida leve de la visión, diplopía, oftalmoplegia, nistagmus y edema papilar ^{58, 61}. Los hallazgos más característicos son uveítis, retinitis, endoftalmitis y queratopatía del cristalino.

La endocarditis parece ser la manifestación más frecuente (6,3 a 8,5% de las endocarditis con cultivo negativo) ^{9, 19}. Puede ocurrir como una complicación de la enfermedad de Whipple ³², pero en la mayoría de los casos es una infección localizada ¹⁹. Los síntomas más frecuentes son artralgias (75%) y fiebre (39%). El método de elección para el diagnóstico es la PCR realizada en las biopsias valvulares.

Una complicación de la enfermedad de Whipple es el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (11% de los pacientes) ⁵⁴.

La diarrea y el dolor abdominal son frecuentes y pueden ser consecuencia del síndrome de malabsorción ⁵⁰. Melanoderma, hiperqueratosis, edema periférico, petequias y púrpura pueden aparecer en las etapas tardías de la enfermedad. El ADN de *T. whipplei* puede detectarse en muestras de biopsia de piel, aún en ausencia de manifestaciones cutáneas ¹. El compromiso pulmonar (derrame pleural, infiltración pulmonar o adenopatía granulomatosa mediastinal) ocurre en aproximadamente en un 30 a un 40% de los pacientes con enfermedad de Whipple clásica ¹³. En unos pocos casos se detectó *T. whipplei* en materiales de biopsia de nódulos pulmonares ³². Los síntomas en estos casos son tos seca, dificultad respiratoria, artralgias y fiebre ⁶².

Portación

T. whipplei puede detectarse en saliva, placa dental, biopsia intestinal, jugo gástrico y muestras de heces de individuos sanos sin signos de la enfermedad de Whipple. En las muestras de heces y saliva, las tasas de prevalencia estimadas fueron del 4% a menos del 1%, respectivamente ^{11, 14}.

Se encontraron tasas de prevalencia más altas en seres humanos con riesgos incrementados para la adquisición de *T. whipplei* (por ejemplo, en trabajadores de alcantarillado¹¹, personas sin hogar ²⁵ y familiares de pacientes con enfermedad de Whipple¹⁰). La colonización con *T. whipplei* es mayor en pacientes HIV positivos que en HIV negativos en proporción 13:1 ³⁶.

Como la prevalencia y la carga bacteriana es mucho mayor en las muestras de heces y saliva de los pacientes con enfermedad de Whipple, la PCR puede usarse como herramienta de diagnóstico ^{1, 11}. Sin embargo, los resultados positivos no prueban infección.

Diagnóstico microbiológico

Toma, transporte y conservación de las muestras

Las muestras de biopsia de intestino delgado deben examinarse mediante tinción con PAS y PCR siempre que se sospeche enfermedad de Whipple clásica. Para

evitar errores de muestreo en casos de prevalencia escasa o desigual de macrófagos PAS-positivos, se deben evaluar al menos cinco muestras de biopsia endoscópica del intestino delgado (duodeno distal y yeyuno). En el caso de resultados positivos, el LCR debe analizarse mediante PCR para verificar o excluir la afectación del SNC. Se deberían examinar en primer lugar las muestras de heces, saliva y biopsia de piel usando métodos de PCR altamente sensibles para el diagnóstico de la enfermedad de Whipple clásica ⁷. En el caso de enfermedad de Whipple localizada, se deben estudiar muestras de los órganos involucrados por PCR y anatomía patológica, incluida la tinción con PAS.

Las muestras para tinción con PAS, inmunohistoquímica (IHQ) o análisis de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) deben fijarse en formalina al 10% y transportarse a temperatura ambiente.

Para la PCR, las muestras no se deben fijar (es decir, no deben ser tratadas con formalina) y se pueden transportar normalmente a temperatura ambiente durante un día. Si los ensayos no pueden realizarse dentro del día, las muestras frescas pueden almacenarse durante unos días a 4 °C y para un almacenamiento a largo plazo a -80 °C. Para el cultivo, las muestras frescas deben congelarse a -80 °C y transportarse sobre hielo seco.

Examen microscópico directo

La tinción con PAS de muestras de biopsia del duodeno inferior o yeyuno muestra típicamente una infiltración de la lámina propia con macrófagos que contienen inclusiones granulares PAS-positivas de bacterias intracelulares o ingeridas.

Sin embargo, la tinción con PAS puede ser falsamente positiva debido a la infección con otros agentes (p. ej. micobacterias no tuberculosas) o falsamente negativa como consecuencia de una baja carga bacteriana ⁴⁶. Por lo tanto, cada resultado positivo por PAS debe confirmarse con un método independiente y específico (PCR, IHQ o FISH). De manera similar, en caso de sospecha clínica firme de enfermedad de Whipple a pesar de un resultado negativo por PAS, la PCR debe realizarse debido a su alta sensibilidad para detectar pequeñas cantidades de *T. whipplei* ^{43, 56}.

En pacientes sin manifestaciones gastrointestinales, se estudian muestras de los sitios clínicamente afectados, por ejemplo, válvulas cardíacas explantadas, ganglios linfáticos, tejido sinovial, LCR o muestras de biopsia cerebral ^{43, 64}.

La microscopía electrónica de transmisión puede usarse para identificar *T. whipplei* en cortes histológicos ultrafinos de órganos infectados debido a su exclusiva pared celular trilamelar. Como este método es laborioso y está disponible solo en unos pocos laboratorios, su uso está restringido al análisis de casos especiales ⁴⁶.

Detección de antígenos

Inmunohistoquímica

La IHQ con antisuero policlonal de conejo anti-*T. whipplei* es capaz de permitir la visualización de estas bacterias en monocitos circulantes⁵¹ y en cortes histológicos de tejidos³³.

En comparación con la tinción de PAS, la IHQ es más específica y sensible en la enfermedad de Whipple no tratada, pero menos sensible después del tratamiento³³. Como el antisuero aún no está disponible comercialmente, este método está restringido a unos pocos laboratorios especializados. Al igual que el FISH, la IHQ se puede usar para confirmar resultados positivos obtenidos mediante tinción con PAS.

Detección de ácidos nucleicos

FISH

FISH es una técnica molecular que utiliza sondas oligonucleotídicas fluorescentes dirigidas al ARNr 16S de *T. whipplei* en secciones histológicas. El FISH es particularmente útil para verificar y localizar *T. whipplei* en tejidos extraintestinales^{31, 47, 48} o para confirmar la tinción con PAS positiva de muestras de biopsia de intestino delgado^{17, 19, 38}.

PCR

Aunque la tinción con PAS sigue siendo el método de primera línea para el análisis de muestras de biopsia duodenal, la PCR la supera en sensibilidad, especificidad y tiempo ⁴⁶. Por lo general, se utilizan protocolos internos de PCR y, por lo tanto, cada laboratorio es responsable de la validación y de los procedimientos precisos de control de calidad.

Se detectaron algunos resultados falsamente positivos de PCR debidos a la reactividad cruzada con *Actinomyces odontolyticus* ⁵³. A pesar de las mejoras obtenidas en términos de especificidad y prevención de la contaminación del ADN mediante el uso de nuevos protocolos de PCR en tiempo real con sondas de hibridación, todavía pueden ocurrir reacciones cruzadas ^{14, 45}, sobre todo cuando se analizan muestras polimicrobianas (por ejemplo, muestras de saliva o heces) que contienen numerosas especies bacterianas (incluso las no cultivables) con secuencias de ADN desconocidas. Por lo tanto, los resultados de PCR siempre deben interpretarse en el contexto de hallazgos clínicos e histopatológicos, y el diagnóstico inicial de la enfermedad de Whipple no debe basarse únicamente en un resultado de PCR aislado. Es importante realizar además una PCR confirmatoria usando una secuencia diferente. Las PCR específicas de *T. whipplei* pueden realizarse con muestras de tejido de cualquier órgano infectado (tejido de biopsia duodenal, ganglios linfáticos, válvulas cardíacas, humor vítreo, líquido sinovial o LCR). Las muestras de heces y saliva se pueden usar para el *screening* de portación de *T. whipplei* pero no prueban la infección. Es posible realizar el

análisis de muestras de sangre periférica, pero los resultados negativos de PCR no descartan la infección ³⁹.

La PCR universal bacteriana por amplificación del gen *16S rRNA* seguida de secuenciación muestra una sensibilidad más baja que los protocolos de PCR específicos para *T. whipplei*. Por lo tanto, solo es adecuada para el examen de muestras que contienen altas cargas bacterianas, como válvulas cardíacas en casos de la endocarditis, pero puede no detectar la pequeña cantidad de bacterias presentes en el LCR ^{9, 19}.

Cultivo e identificación

T. whipplei puede aislarse de diversos materiales clínicos a través de cultivo en líneas celulares: sangre, biopsias intestinales y válvulas cardíacas ⁸, LCR ², líquido sinovial ⁴⁷, humor vítreo ⁶, piel ¹, saliva ²⁹ y materia fecal ⁴⁹.

Al conocerse sus requerimientos metabólicos (ausencia de genes para la síntesis de aminoácidos) pudo implementarse un medio de cultivo libre de células ⁵². No obstante el cultivo en este medio resulta laborioso, poco sensible y lento, por lo cual no se lo utiliza de rutina.

La identificación de *T. whipplei* y los métodos de tipificación para la investigación epidemiológica se basan exclusivamente en el análisis de secuencias de ADN amplificadas por PCR y pueden realizarse directamente a partir del material original. El objetivo más comunmente utilizado es la región espaciadora intergénica *16S-23S rRNA* con 7 tipos de secuencias conocidas ²⁰. El análisis de

cuatro secuencias genómicas altamente variables ³⁴ mostró un alto poder discriminatorio y reveló la presencia de más de 70 secuenciotipos en 191 muestras ⁶⁵. No se encontró ninguna correlación entre los secuenciotipos de *T. whipplei* y la virulencia o la especificidad de órgano.

Pruebas serológicas

Actualmente no se dispone de un ensayo de diagnóstico serológico de rutina con suficiente sensibilidad y especificidad ^{27, 35}. La inmunofluorescencia indirecta ha mostrado una alta prevalencia de resultados positivos para IgG en población sana (falsos positivos) y, por otra parte, se observó con este método una gran proporción de enfermos con IgM negativa para *T. whipplei* ^{44, 48} (falsos negativos).

Evaluación, interpretación y notificación de los resultados

Los médicos asistentes, el patólogo y el microbiólogo deben revisar conjuntamente los resultados de las pruebas y su correlación con la presentación clínica del paciente y decidir enfoques diagnósticos confirmatorios con una segunda muestra o método independiente. Una PCR positiva debe confirmarse mediante secuenciación o mediante una prueba de PCR diferente dirigida a otra secuencia de ADN específica de *T. whipplei*. En cada caso, se debe considerar el examen de muestras de biopsias de intestino delgado y LCR. Para la PCR, las muestras de

tejido fresco siempre son preferibles a las muestras incluidas en parafina, ya que la sensibilidad es considerablemente mayor y el riesgo de contaminación es mucho menor. Los resultados de PCR negativos de muestras de sangre no descartan la infección debido a la sensibilidad generalmente baja observada con este tipo de muestras. En el caso de la saliva y las heces, los resultados positivos de PCR no diferencian entre un estado portador y una infección.

Una vez que se confirma la detección de *T. whipplei* en el laboratorio, se debe tomar una decisión sobre el régimen de tratamiento y la estrategia de seguimiento. En caso de dudas sobre el diagnóstico, la terapia y/o el seguimiento de un paciente o cuando surjan complicaciones (por ejemplo, fracaso primario del tratamiento o recaída), debe contactarse a los expertos de los centros de referencia o laboratorios especializados.

Sensibilidad a los antibióticos

T. whipplei es sensible *in vitro* a muchos antibióticos: penicilina G, macrólidos, doxiciclina, rifampicina y cloranfenicol ³. Por el contrario, se describió que la ciprofloxacina es ineficaz ⁴⁰. La ceftriaxona y la gentamicina mostraron una buena actividad contra bacterias extracelulares, pero no contra las intracelulares. La sensibilidad al imipenem es variable. Se informó sensibilidad *in vitro* al cotrimoxazol ³, pero se sabe que *T. whipplei* es resistente a trimetoprima, ya que esta bacteria carece del gen que codifica a la dihidrofolato reductasa ⁴. En

consecuencia, el sulfametoxazol es el único compuesto activo del cotrimoxazol. Lamentablemente se ha informado sensibilidad reducida e incluso resistencia a sulfamidas en aislados clínicos de *T. whipplei*¹².

Tratamiento

La enfermedad de Whipple sistémica es fatal si no se trata. El tratamiento con tetraciclina de infecciones del SNC dio como resultado tasas altas de recaídas²⁴. Las recomendaciones actuales consisten en una terapia inicial con una cefalosporina de espectro extendido, carbapenemes o penicilina G en altas dosis por vía parenteral para lograr la eliminación completa de *T. whipplei* del SNC, seguida de un año de tratamiento oral con cotrimoxazol¹⁵. En la mayoría de los pacientes se puede lograr una mejoría clínica sustancial dentro de los 7 a 21 días y la posterior recuperación completa. Sin embargo, se informaron fallas de tratamiento y recaídas con trimetoprima-sulfametoxazol³⁰. Un régimen alternativo altamente eficaz y bactericida consiste en una combinación de hidroxicloroquina y doxiciclina durante un año, seguido de una monoterapia de por vida con doxiciclina³⁰ (Tabla 1). Se cree que la hidroxicloroquina neutraliza el pH bajo en las vacuolas ácidas, en las que se replica *T. whipplei*²². No obstante, se han reportado recaídas de la enfermedad de Whipple con este esquema³¹.

No hay recomendaciones publicadas para el tratamiento de manifestaciones localizadas en órganos, por ejemplo, endocarditis o infección en las articulaciones,

pero podría ser efectivo un tratamiento más corto. En el caso de una afectación cerebral, los pacientes pueden beneficiarse con el uso de corticosteroides ¹⁶.

Tabla 1. Tratamiento recomendado para la enfermedad de Whipple^{30, 56}

Tipo de tratamiento	Indicación	Tratamiento inicial (2s)	Tratamiento de mantenimiento (>1a)
Primera línea	Régimen estándar	CRO, 1 x 2g i.v./24 h o Pen G, 6 x 2 MU i.v./24 h o Pen procaína 1 x 1-2 MU / 24 h	TMP-SMX, 2 x 160/800 mg (p.o.)/24 h
Segunda línea	Alergia a PEN o CRO	TMP-SMX, 3 x 160/800 mg p.o./24 h, más STM, 1 x 1 g i.m./24 h	TMP-SMX, 2 x 160/800 mg p.o./24 h
	Alternativa	DOX, 2 x 100 mg p.o./24 h más HCQ, 3 x 200 mg p.o./24 h (continuando DOX de por vida)	

i.v., intravenoso; i.m., intramuscular; p.o., oral; Pen, penicilina; CRO, ceftriaxona; TMP-SMX, trimetoprima-sulfametoxazol; STM, estreptomina; DOX, doxiciclina; HCQ, hidroxicloroquina; s, semanas; a, años; MU, millones de unidades.

Bibliografía

1. Angelakis E, Fenollar F, Lepidi H, Birg ML, Raoult D. *Tropheryma whipplei* in the skin of patients with classic Whipple's disease. J Infect. 2010; 61: 266–9.
2. Bentley SD, Maiwald M, Murphy LD, Pallen MJ, Yeats CA, Dover LG, Norbertczak HT, Besra GS, Quail MA, Harris DE, von Herbay A, Goble A, Rutter S, Squares R, Squares S, Barrell BG, Parkhill J, Relman DA. Sequencing and analysis of the genome of the Whipple's disease bacterium *Tropheryma whipplei*. Lancet. 2003; 361: 637– 44.

3. Boulos A, Rolain JM, Mallet MN, Raoult D. Molecular evaluation of antibiotic susceptibility of *Tropheryma whipplei* in axenic medium. J Antimicrob Chemother. 2005; 55: 178–81.
4. Cannon WR. Whipple's disease, genomics, and drug therapy. Lancet. 2003; 361:1916.
5. Compain C, Sacre K, Puechal X, Klein I, Vital-Durand D, Houeto JL, De Broucker T, Raoult D, Papo T. Central nervous system involvement in Whipple disease: clinical study of 18 patients and long-term follow-up. Medicine. 2013; 92: 324–30.
6. Drancourt M, Raoult D, Lepidi H, Fenollar F, Birg ML, Bodaghi B, Hoang PL, Lelievre JD. Culture of *Tropheryma whippelii* from the vitreous fluid of a patient presenting with unilateral uveitis. Ann Intern Med. 2003; 139: 1046–7.
7. Edouard S, Fenollar F, Raoult D. The rise of *Tropheryma whipplei*: a 12-year retrospective study of PCR diagnoses in our reference center. J Clin Microbiol. 2012; 50: 3917–20.
8. Fenollar F, Birg ML, Gauduchon V, Raoult D. Culture of *Tropheryma whipplei* from human samples: a 3-year experience (1999 to 2002). J Clin Microbiol. 2003; 41: 3816–22.
9. Fenollar F, Celard M, Lagier JC, Lepidi H, Fournier PE, Raoult D. *Tropheryma whipplei* endocarditis. Emerg Infect Dis. 2013; 19: 1721–30.
10. Fenollar F, Keita AK, Buffet S, Raoult D. Intrafamilial circulation of *Tropheryma whipplei*, France. Emerg Infect Dis. 2012; 18: 949–55.
11. Fenollar F, Laouira S, Lepidi H, Rolain JM, Raoult D. Value of *Tropheryma whipplei* quantitative polymerase chain reaction assay for the diagnosis of Whipple disease: usefulness of saliva and stool specimens for first-line screening. Clin Infect Dis. 2008; 47: 659–67.
12. Fenollar F, Perreal C, Raoult D. *Tropheryma whipplei* natural resistance to trimethoprim and sulphonamides *in vitro*. Int J Antimicrob Agents. 2014; 43: 388–390.
13. Fenollar F, Puechal X, Raoult D. Whipple's disease. N Engl J Med. 2007; 356: 55–66.

14. Fenollar F, Trani M, Davoust B, Salle B, Birg ML, Rolain JM, Raoult D. Prevalence of asymptomatic *Tropheryma whipplei* carriage among humans and nonhuman primates. *J Infect Dis.* 2008; 197: 880–7.
15. Feurle GE, Junga NS, Marth T. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. *Gastroenterology.* 2010; 138: 478–86.
16. Feurle GE, Moos V, Schinnerling K, Geelhaar A, Allers K, Biagi F, Blaker H, Moter A, Loddenkemper C, Jansen A, Schneider T. The immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple disease: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2010; 153: 710–7.
17. Fredricks DN, Relman DA. Localization of *Tropheryma whippelii* rRNA in tissues from patients with Whipple's disease. *J Infect Dis.* 2001; 183: 1229–37.
18. Geelhaar A, Moos V, Schinnerling K, Allers K, Loddenkemper C, Fenollar F, LaScola B, Raoult D, Schneider T. Specific and nonspecific B-cell function in the small intestines of patients with Whipple's disease. *Infect Immun.* 2010; 78: 4589–92.
19. Geißdörfer W, Moos V, Moter A, Loddenkemper C, Jansen A, Tandler R, Morguet AJ, Fenollar F, Raoult D, Bogdan C, Schneider T. High frequency of *Tropheryma whipplei* in culture-negative endocarditis. *J Clin Microbiol.* 2012; 50: 216–22.
20. Geißdörfer W, Wittmann I, Röllinghoff M, Schoerner C, Bogdan C. Detection of a new 16S-23S rRNA spacer sequence variant (type 7) of *Tropheryma whippelii* in a patient with prosthetic aortic valve endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001; 20: 762–3.
21. Geißdörfer W, Moter A, Bogdan C. *Tropheryma whipplei* En: Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Landry ML, Funke G, Richter SS, Warnock DW. (ed.). *Manual of Clinical Microbiology.* 11th ed. ASM Press, Washington, DC, EEUU, 2015, p.1159-67.
22. Ghigo E, Capo C, Aurouze M, Tung CH, Gorvel JP, Raoult D, Mege JL. Survival of *Tropheryma whipplei*, the agent of Whipple's disease, requires phagosome acidification. *Infect Immun.* 2002; 70: 1501–6.
23. Guérin A, Kerner G, Marr N, Markle JG, Fenollar F, Wong N, Boughorbel S, Avery DT, Ma CS, Bougarn S, Bouaziz M, Béziat V, Della Mina E, Oleaga-Quintas C, Lazarov T,

- Worley L, Nguyen T, Patin E, Deswarte C, Martinez-Barricarte R, Boucherit S, Ayrat X, Edouard S, Boisson-Dupuis S, Rattina V, Bigio B, Vogt G, Geissmann F, Quintana-Murci L, Chaussabel D, Tangye SG, Raoult D, Abel L, Bustamante J, Casanova JL. IRF4 haploinsufficiency in a family with Whipple's disease. *Elife*. 2018 Mar 14;7. pii: e32340. doi: 10.7554/eLife.32340.
24. Keinath RD, Merrell DE, Vlietstra R, Dobbins WO III. Antibiotic treatment and relapse in Whipple's disease. Long-term follow-up of 88 patients. *Gastroenterology*. 1985; 88: 1867–73.
25. Keita AK, Brouqui P, Badiaga S, Benkouiten S, Ratmanov P, Raoult D, Fenollar F. *Tropheryma whipplei* prevalence strongly suggests human transmission in homeless shelters. *Int J Infect Dis*. 2013; 17: 12.
26. Keita AK, Raoult D, Fenollar F. *Tropheryma whipplei* as a commensal bacterium. *Future Microbiol*. 2013; 8: 57–71.
27. Kowalczywska M, Villard C, Lafitte D, Fenollar F, Raoult D. Global proteomic pattern of *Tropheryma whipplei*: a Whipple's disease bacterium. *Proteomics*. 2009; 9: 1593–616.
28. La Scola B, Fenollar F, Fournier PE, Altwegg M, Mallet MN, Raoult D. Description of *Tropheryma whipplei* gen. nov., sp. nov., the Whipple's disease bacillus. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2001; 51: 1471–9.
29. La Scola B, Fenollar F, Perreal C, Raoult D. Epidemiologic implications of the first isolation and cultivation of *Tropheryma whipplei* from a saliva sample. *Ann Intern Med*. 2011; 154: 443–4.
30. Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H, Giorgi R, Million M, Raoult D. Treatment of classic Whipple's disease: from in vitro results to clinical outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69: 219–27.
31. Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H, Raoult D. Evidence of lifetime susceptibility to *Tropheryma whipplei* in patients with Whipple's disease. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66: 1188–9.

32. Lagier JC, Lepidi H, Raoult D, Fenollar F. Systemic *Tropheryma whippelii*: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. *Medicine*. 2010; 89: 337–45.
33. Lepidi H, Fenollar F, Gerolami R, Mege JL, Bonzi MF, Chappuis M, Sahel J, Raoult D. Whipple's disease: immunospecific and quantitative immunohistochemical study of intestinal biopsy specimens. *Hum Pathol*. 2003; 34: 589–96.
34. Li W, Fenollar F, Rolain JM, Fournier PE, Feurle GE, Müller C, Moos V, Marth T, Altwegg M, Calligaris-Maibach RC, Schneider T, Biagi F, La Scola B, Raoult D. Genotyping reveals a wide heterogeneity of *Tropheryma whippelii*. *Microbiology*. 2008; 154: 521–7.
35. Liang Z, La Scola B, Raoult D. Monoclonal antibodies to immunodominant epitope of *Tropheryma whippelii*. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002; 9: 156–9.
36. Lozupone C, Cota-Gomez A, Palmer BE, Linderman DJ, Charlson ES, Sodergren E, Mitreva M, Abubucker S, Martin J, Yao G, Campbell TB, Flores SC, Ackerman G, Stombaugh J, Ursell L, Beck JM, Curtis JL, Young VB, Lynch SV, Huang L, Weinstock GM, Knox KS, Twigg H, Morris A, Ghedin E, Bushman FD, Collman RG, Knight R, Fontenot AP. Widespread colonization of the lung by *Tropheryma whippelii* in HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187: 1110–7.
37. Maiwald M, Schuhmacher F, Ditton HJ, von Herbay A. 1998. Environmental occurrence of the Whipple's disease bacterium (*Tropheryma whippelii*). *Appl Environ Microbiol*. 1998; 64: 760–2.
38. Mallmann C, Siemoneit S, Schmiedel D, Petrich A, Gescher DM, Halle E, Musci M, Hetzer R, Göbel UB, Moter A. Fluorescence *in situ* hybridization to improve the diagnosis of endocarditis: a pilot study. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16: 767–73.
39. Marth T, Fredericks D, Strober W, Relman DA. Limited role for PCR-based diagnosis of Whipple's disease from peripheral blood mononuclear cells. *Lancet*. 1996; 348: 66–7.

40. Masselot F, Boulos A, Maurin M, Rolain JM, Raoult D. Molecular evaluation of antibiotic susceptibility: *Tropheryma whipplei* paradigm. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47: 1658–64.
41. Moos V, Feurle GE, Schinnerling K, Geelhaar A, Friebel J, Allers K, Moter A, Kikhney J, Loddenkemper C, Kuhl AA, Erben U, Fenollar F, Raoult D, Schneider T. Immunopathology of immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple's disease. *J Immunol.* 2013; 190: 2354–61.
42. Moos V, Schneider T. The role of T cells in the pathogenesis of classical Whipple's disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012; 10: 253–5.
43. Moos V, Schneider T. Changing paradigms in Whipple's disease and infection with *Tropheryma whipplei*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011; 30: 1151–8.
44. Morgenegg S, Maibach R, Chaperon DN, Herzog K, Altwegg M. Antibodies against recombinant heat shock protein 65 of *Tropheryma whipplei* in patients with and without Whipple's disease. *J Microbiol Methods.* 2001; 47: 299–306.
45. Moter A, Schmiedel D, Petrich A, Wiessner A, Kikhney J, Schneider T, Moos V, Göbel UB, Reischl U. Validation of an *rpoB* gene PCR assay for detection of *Tropheryma whipplei*: 10 years' experience in a national reference laboratory. *J Clin Microbiol.* 2013; 51: 3858–61.
46. Müller SA, Vogt P, Altwegg M, Seebach JD. Deadly carousel or difficult interpretation of new diagnostic tools for Whipple's disease: case report and review of the literature. *Infection.* 2005; 33: 39–42.
47. Puechal X, Fenollar F, Raoult D. Cultivation of *Tropheryma whipplei* from the synovial fluid in Whipple's arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 1713–8.
48. Raoult D, Birg ML, La Scola B, Fournier PE, Enea M, Lepidi H, Roux V, Piette JC, Vandenesch F, Vital-Durand D, Marrie TJ. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med.* 2000; 342: 620–5.
49. Raoult D, Fenollar F, Birg ML. Culture of *T. whipplei* from the stool of a patient with Whipple's disease. *N Engl J Med.* 2006; 355:1503–5.

50. Raoult D, Fenollar F, Rolain JM, Minodier P, Bosdure E, Li W, Garnier JM, Richet H. *Tropheryma whippelii* in children with gastroenteritis. *Emerg Infect Dis.* 2010; 16: 776–82.
51. Raoult D, Lepidi H, Harle JR. *Tropheryma whippelii* circulating in blood monocytes. *N Engl J Med.* 2001; 345: 548.
52. Renesto P, Crapoulet N, Ogata H, La Scola B, Vestris G, Claverie JM, Raoult D. Genome-based design of a cell-free culture medium for *Tropheryma whippelii*. *Lancet.* 2003; 362: 447–9.
53. Rolain JM, Fenollar F, Raoult D. False positive PCR detection of *Tropheryma whippelii* in the saliva of healthy people. *BMC Microbiol.* 2007; 7: 48.
54. Schaller J, Carlson JA. Erythema nodosum-like lesions in treated Whipple's disease: signs of immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60: 277–88.
55. Schinnerling K, Moos V, Geelhaar A, Allers K, Loddenkemper C, Friebel J, Conrad K, Kuhl AA, Erben U, Schneider T. Regulatory T cells in patients with Whipple's disease. *J Immunol.* 2011; 187: 4061–7.
56. Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, Marth T, Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8: 179–90.
57. Schoedon G, Goldenberger D, Forrer R, Gunz A, Dutly F, Hochli M, Altwegg M, Schaffner A. Deactivation of macrophages with interleukin-4 is the key to the isolation of *Tropheryma whippelii*. *J Infect Dis.* 1997; 176: 672–7.
58. Schoenberger SD, Thinda S, Kim SJ. *Tropheryma whippelii* crystalline keratopathy: report of a case and updated review of the literature. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2012; 2012: 707898.
59. Schöniger-Hekele M, Petermann D, Weber B, Müller C. *Tropheryma whippelii* in the environment: survey of sewage plant influxes and sewage plant workers. *Appl Environ Microbiol.* 2007; 73: 2033–5.

60. Silva MT, Macedo PM, Moura Nunes JF. Ultrastructure of bacilli and the bacillary origin of the macrophagic inclusions in Whipple's disease. *J Gen Microbiol.* 1985; 131:1001–13.
61. Touitou V, Fenollar F, Cassoux N, Merle-Beral H, Le Hoang P, Amoura Z, Drancourt M, Bodaghi B. Ocular Whipple's disease: therapeutic strategy and longterm follow-up. *Ophthalmology.* 2012; 119: 1465–9.
62. Urbanski G, Rivereau P, Artru L, Fenollar F, Raoult D, Puechal X. Whipple disease revealed by lung involvement: a case report and literature review. *Chest.* 2012; 141: 1595–8.
63. Vinh DC. Back from the brink of obscurity. *eLife.* 2018; 7: e36649.
64. von Herbay A. Whipple's disease. Histologic diagnosis after the discovery of *Tropheryma whippelii*. *Pathologe.* 2001; 22: 82–8.
65. Wetzstein N, Fenollar F, Buffet S, Moos V, Schneider T, Raoult D. *Tropheryma whippelii* genotypes 1 and 3, Central Europe. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19: 341–2.
66. Wilson KH, Blitchington R, Frothingham R, Wilson JA. Phylogeny of the Whipple's-disease-associated bacterium. *Lancet.* 1991; 338: 474–5.

Asociación Argentina de Microbiología

Manual de microbiología clínica de la Asociación Argentina de Microbiología : bacterias atípicas II / compilado por Horacio Ángel Lopardo ; Silvia Predari ; Carlos Vay. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Asociación Argentina de Microbiología, 2021.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga

ISBN 978-987-46701-9-9

1. Microbiología. I. Lopardo, Horacio Ángel, comp. II. Predari, Silvia, comp. III. Vay, Carlos, comp. IV. Título.

CDD 616.9041

