

Escorbuto e ictiosis adquirida asociadas a enfermedad de Whipple

Y. Juárez^a, S. España^b, M.^oL. Fernández-Díaz^a y M. Lueiro^a

^aServicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Xeral-Calde. Lugo. España.

^bServicio de Urgencias. Complejo Hospitalario Xeral-Calde. Lugo. España.

Resumen.—Las manifestaciones cutáneas, a excepción de la hiperpigmentación, son poco frecuentes en la enfermedad de Whipple (EW). Presentamos el caso de un varón de 48 años de edad con diarrea crónica y síndrome general de larga evolución, asociado a manifestaciones neurológicas. En la exploración cutánea se observó en miembros inferiores y encías lesiones compatibles clínicamente con escorbuto, que se confirmó mediante estudio anatomopatológico y determinación de niveles de vitamina C en sangre. Así mismo, presentaba lesiones clínicas e histológicamente compatibles con ictiosis adquirida. El estudio de la biopsia de aparato digestivo demostró granulomas epitelioides no necrotizantes sin la presencia de macrófagos PAS positivos. El paciente fue diagnosticado de enfermedad de Whipple mediante la determinación de fragmentos genómicos de *Tropheryma Whippelii* por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras duodenales. Recibió tratamiento antibiótico durante dos años con resolución del cuadro cutáneo y digestivo, pero con mejoría parcial de la clínica neurológica. En la literatura revisada no hemos encontrado ningún caso de ictiosis adquirida asociada a EW, y sólo uno de escorbuto secundario a esta rara enfermedad.

Palabras clave: enfermedad de Whipple, escorbuto, ictiosis adquirida, síndrome de malabsorción.

SCURVY AND ACQUIRED ICHTHYOSIS ASSOCIATED TO WHIPPLE'S DISEASE

Abstract.—The skin manifestations, except for hyperpigmentation, are uncommon in Whipple's disease (WD). We present the case of a 48-year-old male with chronic diarrhea and long course general syndrome associated to neurological manifestations. Skin examination revealed lesions in the lower limbs and gums that were clinically consistent with scurvy and were confirmed by histological study and measurement of blood vitamin C levels. Furthermore, he had lesions that were clinically and histologically consistent with acquired ichthyosis. The digestive tract biopsy study showed non-necrotizing epithelioid granulomas without the presence of PAS positive macrophages. The patient was diagnosed of Whipple's disease through the identification of genomic fragments of *Tropheryma Whippelii* by PCR in duodenal samples. He was treated with antibiotics for two years with resolution of the cutaneous and digestive picture but with partial improvement of the neurological symptoms. In the literature reviewed, we did not find any case of acquired ichthyosis associated to WD and only one of scurvy secondary to this rare disease.

Key words: Whipple's disease, scurvy, acquired ichthyosis, malabsorption syndrome.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Whipple (EW) es un proceso poco frecuente, descrito por primera vez en 1907 por George H. Whipple, quien lo denominó lipodistrofia intestinal. Es más frecuente en varones y tiene un pico de incidencia entre los 40 y los 50 años. El microorganismo responsable de la EW es un actinomiceto grampositivo, *Tropheryma Whippelii*, que ha podido ser cultivado recientemente¹. Se trata de un trastorno sistémico que suele caracterizarse por diarrea, pérdida de peso, malabsorción, fiebre, oligoartritis o poliartritis, linfadenopatías y en ocasiones manifestaciones neurológicas. La afectación cutánea es rara, siendo la más frecuente la hiperpigmentación. La EW sin tratamiento tiene una mortalidad del 100 %, por lo que es necesari

rio realizar un diagnóstico y tratamiento lo más precoz posible².

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 48 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que presentaba cuadro de diarrea crónica de más de un año de evolución y síndrome general, con astenia, anorexia y adelgazamiento de más de 15 kg de peso que le confería un aspecto caquético, con poliadenopatías de 2-3 cm de diámetro, elásticas y no adheridas a planos profundos en cuello, axilas y región inguinal. Posteriormente, desarrolló un cuadro de demencia subcortical, con cambios en el comportamiento, déficit de memoria, ataxia y hemiparesia IV/V derecha. En la exploración cutánea se observaron encías edematosas que sangraban con facilidad (fig. 1), lesiones purpúricas en piernas, de predominio folicular (fig. 2), así como descamación cutánea generalizada ictiosiforme (fig. 3). En las pruebas complementarias destacaban

Correspondencia:

Yolanda Juárez Casado.

San Roque, 25, 3.º D. 27002 Lugo. España.

yjuarezca@yahoo.es

Recibido el 28 febrero de 2006.

Aceptado el 27 de junio de 2006.



Fig. 1.—Hemorragias gingivales.



Fig. 2.—Lesiones purpúricas hiperqueratósicas de predominio folicular.



Fig. 3.—Ictiosis adquirida.

hemoglobina 9,2 g/dl; volumen corpuscular medio 100 fl; 2.500 leucocitos con fórmula normal; velocidad de sedimentación globular 55 mm y datos de malnutrición severa con prealbúmina 8 mg/dl (nor-

mal 10-40) y retinol 1,3 mg/dl (normal 3-6); vitamina B12 171 pcg/ml (normal 211-911), ácido fólico 0,5 ng/ml (normal > 1,6); niveles séricos de ácido ascórbico 7 micromol/l (normal 20-80 micromol/l); enzima convertora de angiotensina 71,3 U/l (normal 8-55); proteinograma con Ig M < 30 mg/dl; serologías hepatitis B, C, lúes y virus de la inmunodeficiencia humana, negativas; coprocultivos y parásitos en heces, negativos; bacilos ácido-alcohol resistentes en esputo y orina, negativos; Mantoux 0 mm; bioquímica y recuento celular de líquido cefalorraquídeo normal; radiografía de tórax normal; resonancia magnética nuclear cerebral con áreas extensas de desmielinización de sustancia blanca supra e infratentorial. Se realizó endoscopia del tubo digestivo con estudio anatomopatológico, observando a nivel del estómago gastritis crónica activa y la presencia de granulomas epitelioides no necrotizantes a nivel del duodeno, colon e íleon, sin observarse bacilos ácido-alcohol resistentes. La biopsia de un ganglio linfático axilar demostró una linfadenitis granulomatosa no necrotizante. El estudio histológico de las lesiones purpúricas de las piernas mostró folículos pilosos con hiperqueratosis folicular y discreta hemorragia perifolicular (fig. 4). En la biopsia de lesiones de piel de tórax se observó una epidermis ligeramente adelgazada con hiperqueratosis de apariencia laminar sin paraqueratosis y atenuación de la capa granulosa (fig. 5). Con todos estos datos inicialmente se estableció el diagnóstico de enfermedad granulomatosa idiopática generalizada (probable sarcoidosis) y se instauró tratamiento corticoideo oral, con escasa mejoría del cuadro clínico. Posteriormente, ante la escasa respuesta al tratamiento, se revisaron todas las biopsias, y aunque no se encontraron macrófagos PAS positivos en las mismas, se enviaron muestras de biopsia duodenal, sangre y líquido cefalorraquídeo para la determinación de fragmentos genómicos de *Tropheryma whippelii* mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y para microscopía electrónica, que fueron positivos en las muestras duodenales. Ante estos resultados se estableció el diagnóstico de enfermedad de Whipple, forma granulomatosa pseudosarcoidótica, con malabsorción intestinal secundaria que condicionó cuadro de malnutrición extrema, escorbuto, ictiosis adquirida y anemia megaloblástica. Se instauró tratamiento con imipenem más estreptomycin durante 15 días, seguido de trimetropim-sulfametoxazol, así como complejos vitamínicos con vitamina C y vitamina B12. A las pocas semanas se produjo una completa resolución de las lesiones cutáneas y de la diarrea, así como ganancia de 10 kg de peso. En el control gastroscópico al mes del tratamiento no se observaron lesiones macro ni microscópicas. A pesar de completar el tratamiento durante dos años el paciente sólo presentó discreta mejoría desde el punto de vista neurológico.

DISCUSIÓN

La EW es una enfermedad sistémica rara, de comienzo insidioso y difícil de diagnosticar, que tiene predilección por el sistema digestivo, especialmente el intestino delgado. Probablemente se trate de un proceso infradiagnosticado, aunque el número de casos ha aumentado desde que podemos identificar el agente responsable mediante PCR². El microorganismo causal (*Tropheryma whippelii*) se caracterizó molecularmente en 1991 mediante PCR y en el año 2000 se logró cultivar en células HLE (línea celular de fibroblastos humanos)¹. Su modo de transmisión no ha sido identificado. Es posible que en la patogenia intervenga cierto déficit inmunitario y susceptibilidad individual del huésped. El espectro de síntomas clínicos de esta enfermedad es muy variado, y en ocasiones inespecífico, lo que puede dificultar su diagnóstico. En lo que a éste se refiere, la endoscopia oral con biopsia duodenal probablemente sea la exploración más útil y rentable, debido a que la afectación intestinal comienza en la primera porción duodenal. Actualmente las técnicas moleculares que utilizan los métodos de amplificación genética mediante PCR permiten identificar el bacilo en los tejidos, en fluidos orgánicos o en células mononucleares de sangre periférica³. La histología típica consiste en la afectación de la lámina propia por histiocitos espumosos con abundante material granular PAS positivo y resistente a la diastasa, que corresponde a bacterias parcialmente degradadas. Estos hallazgos también podemos verlos a nivel de corazón, pulmón, bazo, hígado, médula ósea, glándulas suprarrenales y riñones, entre otros⁴. Sin embargo, no es infrecuente que los pacientes desarrollen una respuesta granulomatosa tipo sarcoidoide con tinción PAS negativa, lo que puede llevar a un diagnóstico de sarcoidosis⁵⁻⁸. Las formas pseudosarcoidóticas de la enfermedad fueron ya descritas por Newman y Pope en 1948⁹. En 1987 Wilcox et al comprobaron que los granulomas PAS negativos eran debidos a EW, pues el estudio con microscopía electrónica reveló bacilos en los espacios intercelulares e intracelulares, lo que fue confirmado posteriormente por Spapen et al^{10,11}.

Los hallazgos cutáneos de la EW, a excepción de la hiperpigmentación, son poco frecuentes y habitualmente inespecíficos¹². Se han descrito nódulos subcutáneos, eritema nodoso, eritrodermia, púrpura, vasculitis, hiperqueratosis, lesiones urticariformes, erupciones liquenoides y dermatitis eczematosas^{6,13}. La afectación cutánea específica en la EW es extraordinariamente rara. En la literatura revisada hemos encontrado pocos casos descritos. Todos ellos presentaban lesiones nodulares subcutáneas, solitarias o múltiples con histología de paniculitis septal, con un gran número de histiocitos espumosos con abundante material granular PAS positivo y resistente a la diastasa, superponibles a los hallazgos encontrados en biopsias del tubo digestivo de EW^{2,4,14-16}.

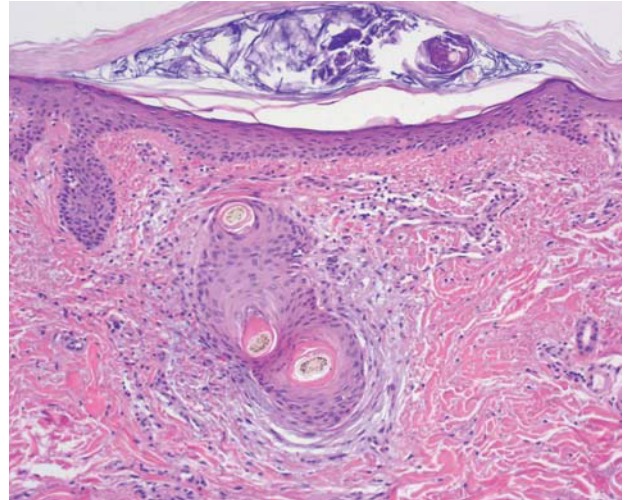


Fig. 4.—Pelos retorcidos, hiperqueratosis folicular y extravasación hemática (hematoxilina-eosina, ×200).

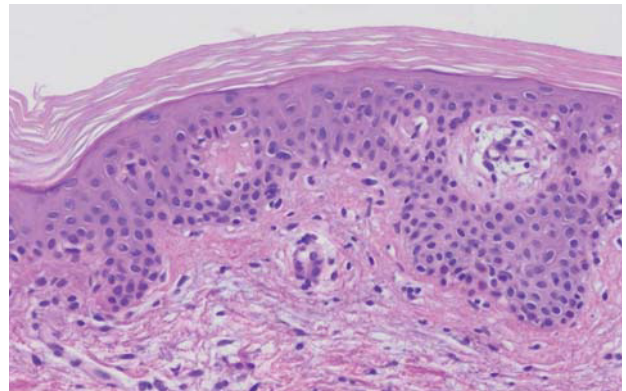


Fig. 5.—Hiperqueratosis y atenuación de la capa granulosa (hematoxilina-eosina, ×400).

En los síndromes de malabsorción, un 20 % de los pacientes presentan manifestaciones dermatológicas, directamente causadas por el déficit en la absorción de determinados nutrientes¹³. Nuestro paciente desarrolló lesiones cutáneas de escorbuto e ictiosis adquirida. El déficit de vitamina C produce el escorbuto, que clínicamente se caracteriza por hiperqueratosis folicular, pelos en sacacorchos y hemorragias perifoliculares, que son más evidentes en antebrazos, abdomen y piernas, junto con encías edematosas, friables y sangrantes. Además, las heridas cicatrizan con dificultad y también podemos encontrar petequias, equimosis y hemorragias subungueales. El desarrollo de ictiosis en la vida adulta puede ser, asimismo, una manifestación de malabsorción; pero también se ha descrito en asociación con neoplasias malignas, fármacos, enfermedades endocrinológicas y metabólicas, sarcoidosis, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y enfermedades autoinmunes¹³.

Inicialmente el tratamiento de la EW requiere terapia antibiótica parenteral durante 2 a 4 semanas con distintos antibióticos como penicilina, estreptomina o cefalosporinas de tercera generación, como la ceftriaxona. Posteriormente se instauro tratamiento antibiótico con cotrimoxazol o tetraciclinas durante períodos superiores a un año para evitar recidivas. Con el tratamiento los síntomas mejoran rápidamente, pero la recuperación completa de los tejidos puede requerir más de dos años².

Consideramos que ante un enfermo diagnosticado de enfermedad granulomatosa idiopática con cuadro de patología gastrointestinal y de malabsorción, con mala respuesta al tratamiento, debemos incluir en el diagnóstico diferencial la EW y realizar la determinación de secuencias específicas de *Tropheryma Whipplei* mediante PCR, aunque en las biopsias no encontremos macrófagos PAS positivos. La realización de microscopía electrónica también es de utilidad en el diagnóstico de EW, para demostrar la presencia de bacilos en los granulomas.

Exponemos el caso de un paciente con enfermedad de Whipple de forma pseudosarcoidótica que desarrolló como manifestaciones cutáneas, secundarias al síndrome de malabsorción, escorbuto e ictiosis adquirida. Sólo hemos encontrado en la literatura un caso de escorbuto asociado a EW¹⁷ y ninguno de ictiosis adquirida asociado a esta enfermedad.

Declaración de conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raoult D, Birg ML, La Scola B, Fournier P, Enea M, Lepidi H, et al. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med.* 2000;342:620-5.
2. Friedmann AC, Perera GK, Jayaprakasam A, Forgacs I, Salisbury JR, Creamer D. Whipple's disease presenting with symmetrical panniculitis. *Br J Dermatol.* 2004;151:907-11.
3. Ramzan NN, Loftus E Jr, Burgart LJ, Rooney M, Baats KP, Wiesner RH, et al. Diagnosis and monitoring of Whipple disease by polymerase chain reaction. *Ann Intern Med.* 1997;126:520-7.
4. Kwee D, Fields JP, King L, Nashville Ph. Subcutaneous Whipple's disease. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16:188-90.
5. Rouillon A, Menkes CJ, Gerster JC, Pérez-Sawka I, Forest M. Sarcoid-like forms of Whipple's disease. Report of 2 cases. *J Rheumatol.* 1993;20:1070-2.
6. Frenk E, Merot Y, Pérez I, Chamot AM, Gerster JC. Maladie de Whipple á presentation cutanee sarcoidosique. *Ann Dermatol Venereol.* 1991;118:115-8.
7. Díaz Lobato S, González Ruiz JM, Granado S, Bolado PR, García Talavera I, Pino JM, et al. Sarcoidosis y enfermedad de Whipple: ¿asociación o relación? *Rev Clin Esp.* 1992;190:184-6.
8. James DG, Lipman MC. Whipple's disease: a granulomatous masquerader. *Clin Chest Med.* 2002;23:513-9.
9. Newman B, Pope RH. A case of intestinal lipodystrophy simulating Boeck's sarcoid. *Gastroenterology.* 1948;11:120-6.
10. Wilcox GM, Tronic BS, Schechter DJ, Arron MJ, Righi DF, Weiner NJ. Periodic acid-Schiff negative granulomatous lymphadenopathy in patient with Whipple's disease. *Am J Med.* 1987;83:165-70.
11. Spapen HD, Segers O, De Wit N, Goossens A, Buydens P, Dierckx R, et al. Electron microscopic detection of Whipple's bacillus in sarcoidlike periodic acid Schiff- negative granulomas. *Dig Dis Sci.* 1989;34:640-3.
12. Fleming JL, Wiesner RH, Shorter RG. Whipple's disease: clinical, biochemical and histopathologic features and assessment of treatment in 29 patients. *Mayo Clin.* 1988;63:539-51.
13. Bianchi CA, García A, Stringa O. Manifestaciones cutáneas del síndrome de malabsorción. *Med Cut Ibero Lat Am.* 1984;12:227-35.
14. Balestrieri GP, Villanacci V, Battocchio S, Sleiman I, Facchetti F, Giustina G. Cutaneous involvement in Whipple's disease. *Br J Dermatol.* 1996;135:652-68.
15. Good AE, Beals TF, Simmons JL, Ibrahim M. A subcutaneous nodule with Whipple's disease: key to early diagnosis? *Arthritis Rheum.* 1980;23:856-9.
16. Tarroch X, Vives P, Salas A, More J. Subcutaneous nodules in Whipple's disease. *J Cutan Pathol.* 2001;28:368-70.
17. Berger ML, Siegel DM, Lee EL. Scurvy as an initial manifestation of Whipple's disease. *Ann Intern Med.* 1984;101:58-9.