

# Manifestaciones Neuropsiquiátricas de la Enfermedad de Whipple en una Adolescente: A Propósito de un Caso.

## *Neuropsychiatric Manifestations Of Whipple Disease In An Adolescent: Case Report.*

María Clara Herraéz-Martin de Valmaseda,<sup>1</sup> Manuel Ajoy-Chao,<sup>2</sup> María Teresa Aparicio-Reinoso<sup>3</sup>

### Resumen

La enfermedad de Whipple (EW) es una rara infección sistémica crónica producida por el actinomiceto *Tropheryma Whipplei*. Las manifestaciones clínicas son principalmente intestinales, si bien en ocasiones se asocian presentaciones extraintestinales (articulares, cardíacas, pulmonares neurológicas...), e incluso pueden presentarse sólo éstas últimas.

Se presenta una paciente de 15 años derivada al servicio de Psiquiatría, con el diagnóstico de depresión, con un evolución de 6 meses con empeoramiento, ingreso por intento autolítico y paralelamente refiere sintomatología neurológica atípica. Se le remite a Neurología para descartar patología orgánica, incluyendo patologías autoinmunes (encefalitis antiNMDA), encontrándose en el estudio, PCR positivo a *Tropheryma Whipplei* en LCR, diagnosticándose de enfermedad de Whipple con afectación neurológica. Se realizó tratamiento antibiótico según las pautas establecidas, repitiéndose al finalizar el tratamiento la punción lumbar, resultando ésta negativa y con mejoría clínica tanto neurológica como psiquiátrica.

**Palabras clave:** Enfermedad de Whipple. Manifestaciones neuropsiquiátricas. PCR.

### Abstract

Whipple disease (WD) is a rare chronic systemic infection caused by the actinomycete *Tropheryma Whipplei*. The clinical manifestations are mainly intestinal, although occasionally may present extraintestinal locations (joints, heart, pulmonary, central nervous system...), and even the last can be the only symptom.

We present a 15-year-old female patient referred to the psychiatry service, with a diagnosis of depression, with a 6-month evolution with worsening, admission due to autolytic attempt and, at the same time, atypical neurological symptomatology. She is referred to Neurology to rule out organic pathology, including autoimmune pathologies (antiNMDA encephalitis, ...), finding in the study, PCR positive *Tropheryma Whipplei*, and being diagnosed of Whipple disease with neurological involvement. Antibiotic treatment was performed according to the established guidelines, repeated at the end of the treatment the lumbar puncture, resulting this negative and with clinical neurological improvement as well as psychiatric.

**Keywords:** Whipple's disease, Neuropsychiatric symptoms, PCR.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 2, 2018

### Introducción

La enfermedad de Whipple se describió por Whipple en 1907, pero el primer cultivo que detectó al *Tropheryma Whipplei* no tuvo lugar hasta un siglo más tarde. Es una enfermedad rara, de presentación mundial, más frecuente en hombres (8/1)<sup>1</sup>, con una media de edad sobre 40-50 años. Es una bacteria que se trasmite entre humanos por vía oral-fecal.<sup>2</sup>

Las manifestaciones clásicas incluyen artralgias, pérdida de peso, diarrea y dolor abdominal.<sup>3,4</sup> Dado la inespecificidad de las mismas el diagnóstico suele retrasarse años. Normalmente afecta al intestino, pero puede afectar

al corazón, pulmón, sistema nervioso, ojos, sistema sanguíneo, endotelio, y nódulos linfáticos.

Los síntomas y signos neurológicos pueden ser únicos (5% de las formas neurológicas) o la manifestación predominante de la EW (20-40% de los casos). Los síntomas más frecuentes son apatía, irritabilidad, síntomas psiquiátricos, trastornos de las funciones mentales, oftalmoplejia supranuclear, miorritmias y dificultad para la marcha. Los movimientos anormales de los músculos oculares, oculomasticatorios y oculo-facioesqueléticos, y las miorritmias, son considerados patognomónicos de la EW.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Especialista en Psiquiatría. Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España.

<sup>2</sup>Especialista en Psiquiatría. Hospital General de Fuerteventura, España.

<sup>3</sup>Especialista en Psiquiatría. Hospital Infanta Leonor, Madrid, España.

Correspondencia:

María Clara Herraéz Martin de Valmaseda

Calle Siro Muela 37, Bajo, Madrid 28027, España.

E-mail: claraherrez@telefonica.net

Al menos un 10% de los pacientes afectados de la enfermedad de Whipple muestran síntomas neurológicos, siendo la tríada clínica compuesta por demencia, oftalmoplejía y mioclonías una asociación frecuente.<sup>6</sup>

Las alteraciones cognitivas son comunes y afectan al 71% de los pacientes con signos neurológicos, que pueden llegar hasta la demencia. Los síntomas psiquiátricos como la depresión y las alteraciones de la personalidad se observan en casi la mitad de los pacientes con compromiso neurológico.

El diagnóstico se realiza por la presencia de macrófagos PAS positivos y atrofia de las vellosidades en la mucosa intestinal, identificación de la bacteria por microscopio, o identificación del RNA bacteriano por PCR. En los casos con sospecha clínica de EW y ausencia de evidencias histológicas, o con manifestaciones extraintestinales aisladas, se requiere la confirmación con microscopio electrónico (ME), con biopsias intestinales o con técnica de reacción en cadena polimerada (PCR) específicas de las distintas secuencias del genoma de *T. whipplei*. Cuando las muestras intestinales no dan resultados positivos, deben tomarse muestras de tejidos de otros órganos (hígado, líquido cefalorraquídeo,...) incluso cerebral para obtener un diagnóstico correcto.<sup>7</sup> El compromiso neurológico asintomático en la EW ha sido demostrado mediante la detección del DNA de *T. Whipplei* en el líquido cefalorraquídeo, por medio de la PCR, lo cual sirve de control para la respuesta al tratamiento.

Debido a ser un trastorno raro y en ausencia de síntomas típicos el diagnóstico suele retrasarse años. Su evolución sin tratamiento es letal, y éste debe hacerse con antibióticos que pasen la barrera hematoencefálica, como cotrimoxazol o ceftriaxona, para evitar las recaídas neurológicas.<sup>8</sup> En la actualidad, se aconseja ceftriaxona (2 g/día) o meropenem (3 g/día) por vía intravenosa, seguido de cotrimoxazol (160-800 mg/2 veces día) por vía oral, al menos 12 meses. En las formas neurológicas aisladas se usa ceftriaxona (2-4 g/día) intravenosa durante 15-30 días, seguido de cotrimoxazol (320-1600 mg/día) o doxiciclina (200 mg/día) o cefixima (400 mg/día) hasta que la PCR en el líquido cefalorraquídeo sea negativa. Un tratamiento adecuado y temprano mejora el pronóstico y disminuye las posibles recidivas, que se describen hasta un 2-33% en los 5 años siguientes. Cuando el diagnóstico es tardío, a pesar del tratamiento correcto y una mejoría clínica y de las pruebas de imagen, en ocasiones se mantienen secuelas neuropsicológicas importantes.<sup>9,10</sup>

### **Caso Clínico**

Una adolescente de 15 años es remitida a nuestra consulta de psiquiatría infanto-juvenil en el Centro de Salud Mental, en octubre 2017, desde la consulta hospitalaria, con el diagnóstico de depresión moderada-grave y rasgos anárquicos de personalidad para seguimiento y tratamiento.

Refiere desde enero 2017 una alteración en la vista, con sensación de pérdida de la visión binocular, y de irrealidad como si fuera todo una película plana (a veces toca con las manos para ver que su madre o las cosas tienen volumen). Presenta midriasis. Progresivamente ha ido sintiendo pérdida de concentración, bajo rendimiento en los estudios y pérdida de interés por las cosas. La paciente es una buena estudiante, tiene altas capacidades, siempre ha sacado todo con excelentes notas, y comienza a suspender. Todo ello le hace sentirse muy ansiosa y cada vez peor de ánimos. Refiere apatía y tendencia al llanto. Han consultado previamente en psiquiatría/psicología en consultas privadas, y en la consulta hospitalaria. Ha sido diagnosticada depresión mayor y ha iniciado tratamiento con fluoxetina 20 mg que ha ido subiendo a 40 mg con mejoría parcial.

Tras un primer contacto con nosotros, y antes de tener una valoración psiquiátrica de la paciente, tiene una atención en urgencias por intento autolítico siendo preciso un ingreso hospitalario, destaca la sintomatología depresiva-ansiosa y cambian el antidepresivo por sertralina, con mejor respuesta. Plantean diagnóstico: T. depresivo mayor, episodio único, moderado y T. disociativo y de conversión no especificado.

Aunque refiere una mejoría en el ánimo, la clínica que inició el cuadro, sobretodo la sensación de visión "diferente" y la dificultad para concentrarse se mantienen, y considera la causa de sentirse mal.

Desde el punto de vista psiquiátrico se confirma un cuadro de depresión mayor con anhedonia, tristeza, irritabilidad, falta de ilusión por el futuro, e importante ansiedad. La familia refiere cambios en el comportamiento de la paciente en la vida diaria.

Antecedentes Familiares: En la familia materna hay antecedentes de depresión y la abuela materna está diagnosticada de Dependencia a Alcohol y Trastorno Límite de Personalidad, actualmente con Síndrome de Korsakoff.

Estructura familiar: La paciente vive con la madre, es hija única. Los padres están separados desde que tenía 12 años con custodia compartida.

Antecedentes Personales: No existen datos significativos en su desarrollo en la infancia. Está diagnosticada de altas capacidades en 3º de primaria (va un curso por delante). Ha tenido problemas sociales al iniciar la ESO que motivó cambios escolares, estando actualmente integrada.

Hábitos: No refiere consumo de alcohol, tabacos u otros tóxicos.

En la exploración psicopatológica: Está consciente y orientada auto y alopsíquicamente. Presenta un estado hipotímico con apatía y anhedonia. Refiere cierta desesperanza e irritabilidad ante su situación, así como miedo a no saber qué le ocurre. No presenta alteraciones del curso o contenido del pensamiento, ni alteraciones sensorio-perceptivas. No refiere ideación autolítica estructurada y

tiene planes de futuro. No señala alteraciones del sueño ni del apetito. Presenta síntomas posibles de fenómenos de disociación (sensaciones de irrealidad), con repercusión importante en su vida, sin claro desencadenante, ni factores que lo expliquen. Tiene conciencia de enfermedad.

Dado que la clínica es atípica, se valoran diagnósticos diferenciales, dentro de Psiquiatría, como posible cuadro disociativo versus depresión mayor, y a nivel orgánico se solicita una valoración neurológica completa, incluyendo descartar encefalitis autoinmune y paraneoplásica por lo que es ingresada en neurología en diciembre 2017.

Se le realiza estudio completo como reseñamos a continuación:

Exploración neurológica sin focalidad.

Potenciales evocados visuales dentro de límites normales.

Analítica: anemia, vitamina B12 baja, compatible con posible cuadro de malabsorción. Destaca ceruloplasmina en límite bajo, con cupremia normal, ferritina y hierro bajo, disminución de ácido fólico y aumento de homocisteína.

Serología suero: Virus (CMV, VEB, VHS I y II, VHZ), Bacterias (Listeria): Negativas.

En suero: AC anti NMDA, anti LGII, anti AMPA, anti GABA A y B, anti CASPER2, anti Yo y anti Hu, anti Ri, anti Ma, anti-antifisina, anti CV2: Negativos

RMN (craneal y abdominal) y EEG: Normal

Potenciales evocados: Normales

RM Abdomen sin hallazgos significativos.

Exploración oftalmológica: Normal.

Panendoscopia oral: Normal. Biopsias normales.

Punción Lumbar:

-LCR: Transparente, Incoloro, hematíes 60/uL, no leucocitos. Bioquímica: Glucosa 57,43, proteínas 9,8 (bajas), ácido Láctico 13.

-Microbiología negativa, ausencia de flora bacteriana, tinción Gram, no se observan polimorfocitos, no se observan microorganismos.

-Diagnóstico anatomopatológico: dentro de límites normales.

-LCR: albúmina 7,83 (baja), Ausencia de bandas oligoclonales.

-Serología en LCR negativo a VDRL, Borrelia, Listeria, Citomegalovirus, Echovirus, EpsteinBarr, Herpes1-2, HIV, Varicela zoster y adenovirus.

Anticuerpos antineuronales (NMDA) en LCR negativos.

Biología y genética molecular: DNA Tropheryma whipplei positivo.

Se diagnostica Enfermedad de Whipple con afectación intestinal (ver signos de malabsorción en la analítica) y extraintestinal (neurológica).

Se inicia tratamiento antibiótico según pautas, primero intravenoso y luego oral por un año y medio. Se le

repite la punción lumbar dando negativo el PCR (marzo 2018) como se indica en el control del tratamiento. Progresivamente hay una recuperación de la capacidad de concentración, retoma los estudios con media de notable y hay una clara mejoría de la sintomatología depresiva. Se mantienen sensación de visión plana pero con menos intensidad y se mantiene cuadro ansioso, reactivo a toda la situación vivida por lo que la mantenemos en seguimiento en salud mental, además de Neurología.

### Comentarios

Si bien la enfermedad de Whipple es más frecuente en varones, a partir de los 50 años, y con sintomatología digestiva, el caso reportado, es de una mujer adolescente, siendo muy infrecuente y raro este diagnóstico a esta edad, con predominio de clínica psiquiátrica (depresión y ansiedad), deterioro neuropsicológico (pérdida de concentración y bajo rendimiento académico) y síntomas neurológicos atípicos (alteración de la visión). Aunque la clínica inicialmente se podía explicar dentro de un cuadro depresivo versus un cuadro disociativo con sintomatología depresiva, la atipicidad de la alteración de la visión, así como la disminución del rendimiento y pérdida de concentración progresiva en una estudiante hasta ese momento brillante y sin desencadenantes para el deterioro cognitivo, hizo pensar en una afectación más multisistémica. En el diagnóstico diferencial se sospecharon cuadros neurológicos más en la línea de una posible encefalitis límbica (mujer joven, sintomatología neuropsiquiátrica inespecífica...) que fueron descartadas, pero este caso nos hace valorar la importancia de hacer siempre un diagnóstico diferencial sistematizado, buscando enfermedades sistémicas con manifestaciones neuropsiquiátricas aunque éstas sean infrecuentes, sabiendo que si no se hace el diagnóstico temprano va a repercutir negativamente en la evolución del paciente.

La enfermedad de Whipple suele tardarse años en diagnosticar dada la variabilidad de la clínica, y más cuando no es predominantemente digestiva (en este caso aunque existía la diarrea, malabsorción, no se centró el estudio en ello). En los casos de afectación neurológica es frecuente el diagnóstico incorrecto, pasando años con diagnóstico no sólo psiquiátricos, sino de demencia, Parkinson... En pacientes jóvenes es muy importante tener siempre presente aquellas causas que tienen tratamiento desde el principio, ya que cuando éste es tardío, a pesar de la respuesta al tratamiento puede dejar secuelas irreversibles como vemos en la literatura. En la revisión bibliográfica se reportan numerosos casos clínicos<sup>11,12,13,14</sup> donde vemos como la atipicidad sintomática dificulta su diagnóstico, la sintomatología neuropsiquiátrica aparece confundiendo el diagnóstico (depresión, demencia, encefalitis límbica...) y en ocasiones son signos patognómicos (movimientos oculomastetores...) los que han

puesto a los médicos sobre la sospecha, o en otros como en este caso, ha sido la sospecha de enfermedades sistémicas y el estudio neurológico sistemático la que ha podido encontrar el DNA en LCR, posibilitando su tratamiento y evitando un deterioro progresivo.

Para finalizar debemos enfatizar la dificultad de diagnóstico en el caso presentado (edad, sexo, signos inespecíficos digestivos, biopsias intestinales negativas...) y la importancia de incluir las enfermedades de presentación infrecuente en los diagnósticos diferenciales.

### Referencias

1. Bures, J, Kopácová M, Douda T, Bártoová J, Toms J, Rejchrt S, Tacheci I. Whipple's Disease: Our own experience and review of the literature. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2013; 2013: 478349.
2. Montes J., Flores R., Hernández L., Sánchez MA, Valencia M. La enfermedad de Whipple. *Revista médica del Hospital General de México* 2007; 70 (4): 194-199.
3. Marth T, Raoult D. Whipple's disease. *The Lancet* 2003; 361: 239-46.
4. Durand DV, Lecomte C, Cathébras P, et al. Whipple disease. Clinical review of 52 cases. The SNFMI Research Group on Whipple Disease. *Société Nationale Française de Médecine Interne. Medicine (Baltimore)* 1997; 76:170-84
5. Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's Disease. *N. Engl. J. Med.*: 2007; 356(1):55-56
6. Alba D, Molina F, Vázquez J. Manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Whipple. *An. Med. Interna* 1995; 12: 508-12.
7. Dymon I, Tabaka-Pradela J, Knast K, Dudek D, Rudzinska M. Neurological and neuropsychological complications in the course of chronic Whipple's disease - case report. *Psychiatr. Pol.* 2017; 51(5):953-961
8. Louis ED, Lynch T, Kaufmann P, Fahn S, Odel J. Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. *Ann. Neurol.* 1996; 40: 561-8.
9. Manzel K, Tranel D, Cooper G. Cognitive and behavioral abnormalities in a case of central nervous system whipple disease. *Arch. Neurol.* 2000; 57(3):399-403.
10. Christidi F, Kararizou E, Potagas C, Triantafyllou NI, Stamboulis E, Zalonis I. Neurocognitive impairment in Whipple disease with central nervous system involvement. *Cogn. Behav. Neurol.* 2014 Mar; 27 (1): 51-6.
11. Ojeda E, Cosme A, Lapaza J, Torrado J, Arruabarrena I, Alzate L. Manifestaciones infrecuentes de la enfermedad de Whipple: estudio de cuatro casos (Uncommon clinical features in Whipple's disease: an assay of four cases). *Gac. Med. Bilbao.* 2005; 102: 75-79.
12. Lombardo S, Roldán E, Bravo F. Enfermedad de Whipple: presentación de un caso infrecuente de afectación cerebral aislada. *Neurología* 2013; 28(5): 317-319.
13. Blanc F, Ben Abdelghani K, Schramm F, Jaulhac B, Chatelus E, Sordet C, Gottenberg JE, Sibia J. Whipple limbic encephalitis. *J. Arch. Neurol.* 2011 Nov; 68 (11): 1471-3.
14. Hens M, Foronda J, Montes J, Nieto I, Cobo MP, Quesada J, Camacho B. Enfermedad de Whipple: una infrecuente causa bacteriana de demencia (Whipple's Disease: an uncommon cause of dementia). *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.* 2009; 29 (2):535-538.