



La enfermedad de Whipple

José Montes Montes,* Roberto Flores Guerrero,**

Lilian Hernández Mendoza,*** Manuel Anastasio Sánchez Olivas,*

Martha Patricia Valencia Zavala*

RESUMEN

La enfermedad de Whipple es una infección multisistémica, no frecuente, causada por una bacteria Gram positiva, *Tropherima whipplei* que, después de varios estudios de ARNr 16S, ha sido caracterizada como un actinomiceto. Se presenta con múltiples síntomas, los principales son diarrea, pérdida de peso, dolor abdominal y artralgias. La artralgia puede ser un síntoma aislado y, con el paso de los años, se agregan los síntomas digestivos, cardiovasculares y/o neurológicos. Varias anormalidades inmunológicas se presentan antes o después de los síntomas clínicos. Actualmente existen estudios endoscópicos, radiológicos, tomográficos y de laboratorio que fácilmente pueden apoyar para hacer el diagnóstico definitivo como la biopsia duodenal estudiada con la prueba de Schiff (PAS), o por medio de la reacción en cadena de polimerasa (PCR) o bien por microscopía electrónica para ver la bacteria intracelular en los macrófagos.

Palabras clave: Artralgia, diarrea, *Tropherima whipplei*, PAS, PCR, factores de transferencia, IL16, pérdida de peso, serositis, ascitis, biopsia duodenal.

ABSTRACT

Whipple disease is an infrequent multisystemic infection caused by a Gram-positive bacteria, Tropherima whipplei, which after several studies has been characterized as an actinomycetes for 16 Sr RNA. It occurs with multiple symptoms, the principal of which are diarrhea, weight loss, stomach pain and arthralgias. Arthritis or arthralgia may appear as an isolated symptom and eventually through the years additional digestive, cardiovascular and/or neurological symptoms arise. Diverse immunological abnormalities customarily present themselves before or after clinical symptoms are first discovered. Currently there are cabinet, endoscopic, radiological, tomographic and laboratory studies which can be of help to make a definitive diagnosis, such as the duodenal biopsy submitted to the Schiff test (PAS), or to the polymerase chain reaction (PCR) or an electronic microscopy in order to observe the intracellular bacteria in the macrophage.

Key words: Arthralgia, diarrhea, *Tropherima whipplei*, PAS, PCR, transfer factors, IL16, weight loss, serositis, duodenal biopsy, ascites.

INTRODUCCIÓN

Este año, se cumple el primer centenario del descubrimiento de la enfermedad de Whipple. Es al doctor George H Whipple, eminente patólogo, a quien se

debe su descubrimiento y el haber inferido que esta enfermedad es causada por una bacteria, lo que fue la base de estudios posteriores para identificarla. La enfermedad de Whipple es multisistémica, no es frecuente; sin embargo, es un ejemplo de cómo la tecnología médica moderna ha contribuido al conocimiento preciso de las enfermedades y a su tratamiento. Se manifiesta principalmente entre la cuarta y quinta década de la vida, afectando a hombres y mujeres en proporción de 10 a 1.¹ Los primeros síntomas son diarrea, esteatorrea, dolor y distensión abdo-

* Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital General de México (HGM).

** Servicio de Medicina Interna 110, HGM.

*** Servicio de Hematología, HGM.

minal, fiebre y marcada pérdida de peso. Algunos pacientes han manifestado también poliartritis migratoria, hiperpigmentación de la piel y afección al corazón o al sistema nervioso central. De acuerdo con la literatura médica en español, en pocos casos se ha reportado el padecimiento con ascitis, la cual puede ser quilosa.^{3,4} Actualmente, existen estudios y métodos de diagnóstico confiables y tratamiento efectivo, sobre todo, cuando se diagnostica tempranamente.⁵

HISTORIA

George H Whipple, quien obtuvo el Premio Nobel en Medicina en 1934, publicó un artículo en el que describió un paciente de 36 años de edad, visto en la consulta de abril de 1907 en la Universidad de Johns Hopkins, que presentó debilidad, pérdida de peso, dolor abdominal, artritis múltiple y presencia de grasa en heces (ácidos grasos y grasas neutras), que habían sido el inicio de sus síntomas y que refería padecer desde seis años antes de su ingreso cuando trabajaba como misionero en Turquía. Fue su primer ataque recurrente de artritis que afectaba varias articulaciones con debilidad y pérdida de peso, fiebre y sudoración nocturna, síntomas que en principio se confundían con tuberculosis. El paciente falleció y el doctor Whipple al practicarle la autopsia, encontró distensión abdominal con lipodistrofia intestinal y ganglios mesentéricos duros y crecidos, con "gotas de grasa" en los histiocitos que le daban el aspecto de histiocitos espumosos. Whipple le dio el nombre de "lipodistrofia intestinal", y sugirió que los microorganismos encontrados en los ganglios linfáticos podrían ser los causantes de la enfermedad.¹ En 1961, Yardley Hendrix, Chears y Ashwoth, independientemente, corroboraron la presencia de estructuras baciliformes en el intestino de pacientes con "lipodistrofia intestinal" o enfermedad de Whipple. Unos años antes, Black Schaffer descubrió que los macrófagos encontrados en la lámina propia del intestino de estos pacientes se coloreaban intensamente de magenta al utilizar el ácido peryódico de Schiff (PAS) prueba que hasta la fecha se usa para orientar al diagnóstico de la enfermedad.³

Debido a que este organismo es Gram/PAS positivo, sugirieron el nombre de *Tropheryma whipplei* (TW), como tributo a Whipple por haber descrito la enfermedad, y con la referencia a una característica particular de la enfermedad, la mal absorción (del griego *Trophe*: nutrir, y *eryma*: barrera).¹

Hoy en día, dos importantes hallazgos han contribuido a ampliar el conocimiento y mejorar el diagnós-

tico de la enfermedad: la amplificación molecular del ARN ribosomal 16s (ARNr) del *T. whipplei* mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y el haber logrado el cultivo de la bacteria.⁵⁻⁹

CLÍNICA

El padecimiento no es frecuente, se puede presentar a cualquier edad, aunque en la mayoría de los pacientes lo hace en las etapas medias de la vida. Hasta la fecha se han reportado aproximadamente 1,000 casos, de los cuales sólo 0.1% tienen estudios *post-mortem*. La enfermedad de Whipple se caracteriza por dos etapas: la primera consiste en síntomas vagos prodrómicos, con signos clínicos no específicos como artralgia; en la segunda, cuando la enfermedad se establece,^{3,4} el paciente presenta diarrea y pérdida de peso. Entre una etapa y otra pueden pasar hasta seis años; sin embargo, si el enfermo ha recibido tratamiento inmunosupresor o con corticoides, el padecimiento se presenta más pronto.¹⁰

El 15% de los pacientes no tienen síntomas ni signos clásicos de la enfermedad, por lo que es frecuente que el diagnóstico se haga mediante clínica diferencial, como por ejemplo, padecimientos reumáticos inflamatorios, síndrome de mala absorción intestinal, padecimiento celíaco, sarcoidosis, linfoma, Addison, enfermedades del tejido conectivo y una variedad de padecimientos neurológicos y cardiovasculares, paniculitis y otros trastornos musculares como mialgias y atrofia muscular.^{3,4,11-17}

En este padecimiento se puede presentar poliserositis con derrame pericárdico, ascitis y, además, se involucra miocardio y endocardio. La presentación pulmonar es con derrame pleural, infiltrados pulmonares o adenopatía granulomatosa mediastinal; en las primeras etapas de esta presentación de la enfermedad, suele haber tos seca que puede enmascarar un padecimiento neumónico o pleurítico, también puede haber dolor pleural o pericárdico.^{2,3,12,18}

El signo más común es la pérdida de peso (se presenta en el 95% de los casos), diarrea es el segundo síntoma frecuente; aunque la melena es rara, se ha reportado sangre oculta en 86% de los casos. Las artralgias preceden a los síntomas digestivos, y los trastornos artríticos continúan aunque se presenten los digestivos, no se ha observado deformidad de las articulaciones. Con frecuencia se presenta dolor abdominal no específico en el epigastrio, después de la ingestión de alimentos; la anorexia también es otro síntoma común del padecimiento.¹⁻⁵ Se presentan manifestaciones neurológicas en 10%, incluyen: ce-

falea, ataxia, demencia progresiva, cambios de la personalidad, meningitis, neuropatías periféricas, síntomas oculares, parálisis de gaze, uveítis, síntomas hipotalámicos, insomnio, polidipsia, polifagia, pérdida de la libido, síntomas musculares, fatiga y laxitud.^{5,13,15-17,19-21}

Los signos clínicos son fiebre, hipotensión, hiperpigmentación de la piel y presencia de escaras con la exposición al sol sin asociación con insuficiencia adrenal, linfadenopatía periférica, soplo cardiaco frecuente cuando está involucrado pericardio y endocardio, frote pleural, cuando está involucrada la pleura, edema periférico. En el 30% de los pacientes se registra hipoalbuminemia ocasionada por insuficiencia cardiovascular congestiva, ascitis en el 10% aunque raramente es quilosa, esplenomegalia, encefalitis con infartos cerebrales difusos e hipotermia.^{2-5,11-13,19,22,23}

PATOLOGÍA

En la enfermedad de Whipple está directamente involucrado el intestino delgado, como precisamente lo señaló Whipple; sin embargo, con los avances de la medicina moderna ha sido posible describirlo endoscópica y dinámicamente. En la mucosa del duodeno se han visto áreas anormales, aparentemente atróficas, con acúmulos de puntos rojos y pérdida de sus vellosidades.^{1,2} La biopsia duodenal muestra macrófagos espumosos positivos al ácido peryódico de Schiff (PAS) y trofozoítos de *Giardia duodenalis* en la luz intestinal, el *T. whipplei* y la giardia pueden ser gérmenes asociados comunes y tal vez condicionen la presencia del otro; sin embargo, esta hipótesis no ha sido confirmada.^{3-6,12}

Es probable que la causa radique en deficiencias inmunológicas del paciente que permiten^{23,24} que el *T. whipplei* se multiplique en los macrófagos y en los monocitos. Esta alteración se encuentra asociada con replicación de la bacteria en los macrófagos; la apoptosis de los mismos disemina la bacteria, fenómeno relacionado con la expresión de la liberación de interleucina 16 (IL16). Los anticuerpos neutralizan la producción de la interleucina 16 y, por lo tanto, permiten el desarrollo de *T. whipplei*. Esta incapacidad para destruir los antígenos de la bacteria se debe a la producción inadecuada de interleucina 12, la cual permite la disminución en la producción de interferón gamma por las células T.^{3,23-26} Es posible que esta deficiencia inmunológica sea propia del paciente o bien causada por la bacteria; la respuesta humoral no se altera en nada con el padecimiento.^{24,27} El examen microscópico de tejidos extraintestinales revela

presencia de macrófagos PAS positivos virtualmente en todos los tejidos de pacientes con la enfermedad de Whipple, incluyendo: corazón, vegetaciones cardíacas, pulmón, bazo, hígado, conducto torácico, líquido cerebroespinal, músculo, médula ósea, glándulas adrenales, riñón, membrana sinovial. Los bacilos PAS positivos también se encuentran en pericardio, arterias, ganglios linfáticos y piel.^{5,6,12,16,18,22,25,28-32}

LABORATORIO

La eritrosedimentación está elevada, las anomalías hematológicas son comunes, usualmente hay una cuenta leucocitaria normal o elevada, pueden presentarse eosinofilia y leucopenia. La anemia está presente en estos pacientes, es normocítica, hipocrómica con médula ósea normal (puede dar PCR positivo para *T. whipplei*); la anemia megaloblástica se puede presentar por deficiencia en la absorción de folato. Hay esteatorrea debida a mala absorción de las células intestinales; con el microscopio electrónico se pueden ver gotas de lípidos en el retículo endoplásmico y formación de quilomicrones por acumulación de lípidos en el proceso de absorción; la absorción de D-xilosa se ha reportado como anormal. El tiempo de protrombina está elevado. La hipoalbuminemia se presenta como resultado de una pérdida intestinal y deficiencia en la síntesis hepática por disminución en la absorción de aminoácidos; la proteína C reactiva también se encuentra elevada.^{2,3,5,12,28,30}

En los estudios radiológicos gastrointestinales se observa dilatación intestinal con mucosa prominente y plegada, un patrón no específico de edema del colon (en el colon por enema), el duodeno puede estar desplazado por ganglios linfáticos retroperitoneales; en la radiografía o tomografía del tórax se observan nódulos linfáticos crecidos e infiltrados pulmonares difusos;^{2,3,5,14,22} a pesar de lo anterior, el mejor medio de diagnóstico es el estudio de la biopsia duodenal por endoscopia. La cápsula de la endoscopia revela solamente hipertrfia de las vellosidades intestinales con alternación de áreas de mucosa denudada, junto con petequias en el yeyuno proximal y lesiones múltiples con acumulación de placas y parches de vellosidades en el yeyuno e íleon proximal. En la evaluación de las múltiples biopsias obtenidas mediante enteroscopia, la lámina propia está expandida por infiltrados difusos de gran cantidad de macrófagos que contenían partículas granulares citoplasmáticas, las cuales dieron positiva la tinción con ácido peryódico de Schiff y la bacteria *T. whipplei* fue localizada también por ADN con PCR.²

BACTERIOLOGÍA

El *T. whipplei* se caracteriza por el gene rARN 16S como miembro de actinomicetos. No hay evidencia de infección de humano a humano. El actinomiceto está en el ambiente, probablemente en agua o verduras contaminadas, o en el excremento humano.³³ El *T. whipplei* es el agente etiológico de la enfermedad de Whipple. Se han tomado muestras para buscar la bacteria en saliva de voluntarios sanos; después del estudio del *T. whipplei* en la placa dental gingival, el resultado fue positivo en cuatro de cada 10 voluntarios sanos y en tres de cada 10 pacientes con periodontitis. Se puede concluir que el saco de la placa gingival sirve como hábitat natural de *T. whipplei*.³¹ Se ha visto también la asociación de esta bacteria con la giardia; aunque este protozoario está presente en el ambiente, es probable que guarden el mismo nicho, por lo que se ha sugerido que la bacteria se adquiere a través de la transmisión fecal-oral.⁵ Esta bacteria, por ser intracelular, puede evadir la protección inmunológica del huésped. Actualmente se ha desarrollado un modelo animal para reproducir algunos aspectos de la enfermedad de Whipple. El ratón inmunocompetente fue persistentemente infectado con *T. whipplei*; este agente etiológico provocó el desarrollo de granulomas en el hígado, lo que permitió saber algunos aspectos de la patología de la enfermedad en el humano.²⁵ El periodo de incubación de *T. whipplei* es de dos semanas a tres meses; sin embargo, el diagnóstico puede demorar años.³⁴ Esta fastidiosa bacteria era difícil de encontrar; existía el estándar de oro que es la detección histológica de la resistencia a la diastasa peryódica de Schiff (PAS), positiva y después el estudio para ver la bacteria con microscopía electrónica en el macrófago. Ahora, el estudio principal también es la reacción en cadena de polimerasa (PCR).³⁰ Después de haber conocido la información genómica de la bacteria se pudo encontrar el medio de cultivo axénico de la misma, con lo que se logró avanzar en su estudio.⁹ También se confirmó que es resistente a los cambios de temperatura, lo que explica su presencia ambiental.^{8,35}

DIAGNÓSTICO

Algunos aspectos importantes que deben sugerir el diagnóstico son: anemia, leucocitosis, linfopenia, eosinofilia y la evidencia, mediante pruebas de laboratorio, de mala absorción; también puede haber trombocitopenia y eosinofilia. Es muy importante hacer panendoscopia para ver la mucosa duodenal con

la imagen pálida, erosionada, eritematosa, friable en la región postbulbar ya descrita anteriormente por la cápsula endoscópica y biopsia positiva a PCR para *T. whipplei*. También son importantes la toma de biopsia del tejido o tejidos involucrados en el padecimiento, positivos a PAS y PCR, la búsqueda de la bacteria en los macrófagos vistos por microscopía electrónica, los estudios radiológicos y tomográficos, el ultrasonido, en búsqueda de ascitis abdominal para estudio de la misma, así como tomografía cerebral y resonancia magnética, estudios de laboratorio ya mencionados de líquido cefalorraquídeo, sinovial, biopsia muscular y de la piel.^{3,5,6,11,12,14,20,22}

TRATAMIENTO

La enfermedad de Whipple era fatal antes del descubrimiento de los antibióticos. Antes del estudio genómico de la bacteria se usaron múltiples antibióticos como cloramfenicol, estreptomicina, isoniazida, penicilina, etcétera. Después se observó que la tetraciclina era la más efectiva; sin embargo, con el tiempo se presentaban recurrencias al suspender el tratamiento, especialmente si la bacteria había atacado el sistema nervioso central, las recaídas eran aproximadamente de 28% de los casos.³ Después se pensó en antibióticos que cruzaran la barrera hematoencefálica, como son trimetoprim/sulfametoxazol (recomendado en 160/800 mg dos veces al día) por uno o dos años; usualmente se comienza primero con estreptomicina intramuscular (1 g diario), junto con penicilina G (1.2 UI millones por día) o ceftriaxona (2 g diarios) por dos semanas, para que el porcentaje de recurrencias sea menor.^{3,5,14}

Ahora que se ha podido cultivar la bacteria, hay la oportunidad para probar la eficacia de varios antibióticos, siendo más efectivo el trimetoprim debido a que el *T. whipplei* no contiene codificado el gene para el dihidrofolato reductasa, blanco para destruir al trimetroprim. Los antibióticos que se estudiaron en medio axénico fueron doxiciclina, compuestos macrólidos, penicilina G, estreptomicina, rifampicina, cloramfenicol, tiamfenicol, teicoplanin, vancomicina, amoxicilina, gentamicina, aztreonam, levo-floxacina y ceftriaxona con MICs (mg/L) en el rango 0.06-1.0 mg la cefalotina fue la menos activa, el co-trimexazole fue efectivo *in vitro*, pero esta actividad fue debida a sulfametoxazol solo. Esto dio por resultado mayor efectividad para trimetoprim y sulfametoxazol; en segundo lugar está la doxiciclina y el interferón gamma que también pueden ser efectivos aunque en menor grado.^{5,36}

En el Hospital General de México, es posible el uso de los factores de transferencia, ya que el contenido proteico del donador transfiere a las células del paciente la capacidad de expresar su inmunidad y además activa la presencia de interferón gamma en vista de la falta de estímulo al linfocito T por la deficiencia de IL12 en el paciente; el uso sería concomitante con trimetoprim/sulfametoxazol.³⁷⁻⁴¹ Después de secuenciar al *T. whipplei* se observó que no contiene codificado el gen para la síntesis de dehidrofolato reductasa (DHFR). Esta omisión es importante porque el agente antibacteriano usado para el tratamiento de la enfermedad de Whipple es el trimetoprim que trabaja vía competencia con la inhibición de dehidrofolato reductasa. El objetivo principal del tratamiento es romper la síntesis de purina y pirimidina y, por lo tanto, reducir la biosíntesis del tetrahidrofolato; se piensa que el uso de trimetoprim afecta al huésped en este aspecto e indirectamente a la bacteria al través de la reducción en la cantidad de tetrahidrofolato.⁴² Se propuso la doxiciclina junto con hidroxiquinoléína para el tratamiento de la enfermedad de Whipple, en los casos en los que no está involucrado el sistema neurológico.⁵ Existe discrepancia en el modo de estudiar el padecimiento en vista de que es muy difícil pensar que la bacteria respete el santuario del sistema neurológico. Ni el examen histológico ni la PCR en el líquido cerebral es suficientemente sensible por razones técnicas (pues si el número de células es bajo hacen negativo el estudio).

En conclusión, los autores piensan que es más conveniente el tratamiento con trimetoprim/sulfametoxazol porque pasa la barrera hematoencefálica, por lo que este quimioterápico debería usarse en todos los pacientes con la enfermedad. El *T. whipplei* reside en la placa subgingival de por lo menos más de un tercio de la población europea; esto sugiere también que la bacteria se encuentra en el ambiente; por ello, debe considerarse que para evitar la reacción real en los pacientes podría usarse un tratamiento profiláctico.^{42,43} Se ha identificado un cambio en el *T. whipplei*, asociado con una mutación específica del genoma de *T. whipplei*, lo que sugiere que el cotrimazol solo no es suficiente para el tratamiento.³⁶ Los resultados de la prueba de PCR de estudios de líquido cefalorraquídeo y de doxiciclina son preliminares, por lo que se deberían estudiar más tratamientos para esta enfermedad multisistémica.^{43,44} Se debería pensar en tratamientos concomitantes usando los factores de transferencia.

CONCLUSIONES

El reciente descubrimiento del cultivo del *T. whipplei* y su estudio genómico completo ha proporcionado muchas oportunidades para la investigación y el tratamiento de la enfermedad, aunque aún falta saber cuál es el reservorio de la bacteria y sus mecanismos de transmisión.

El hecho es que el padecimiento es causado por esta única y fastidiosa bacteria capaz de sobrevivir en forma intracelular y alterar la defensa inmunológica del paciente. Aunque el estudio de PCR es el estándar de oro, actualmente sería importante hacer el estudio inmunológico cuando se encuentren anticuerpos específicos para la bacteria. La enfermedad es curable cuando se diagnostica tempranamente, pero cuando el diagnóstico es tardío resulta fatal, por ello es necesario realizar más estudios prospectivos de tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

A María Guadalupe Chávez Medina, por su valiosa colaboración en la presentación del este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ortiz HC. George H Whipple. Premio Nobel en Fisiología y Medicina en 1934. La enfermedad de Whipple, la anemia perniciosa y otras contribuciones a la medicina. Gac Med Mex 2002; 138: 371-376.
2. D'Inca R, Pagnan A, Grazia V, Ingravallo G, Rugge M, Sturniolo GC. Whipple's disease. Gastrointest Endosc 2004; 60: 800-801.
3. Comer GM, Brandt L, Brandt J, Abissi GCh. Whipple's disease: A Review. MJ Gastroenterol 1983; 78: 107-114.
4. Arce-Salinas AC, Delgado-Toledano MA, Larraza-Hernández O, Mondragón-Galicia R, Chavarría-Uruchurto E, Olaeta-Elizalde RF. Enfermedad de Whipple. Informe de un caso y revisión de la literatura. Rev Gastroenterol Mex 1990; 55: 231-234.
5. Fenollar FD, Xavier P, and Didier R. Whipple's disease. N Engl J Med 2007; 356: 55-66.
6. Fenollar FD, Fournier CR, Didier R. Use of genome selected repeated sequences increases the sensitivity of PCR detection of *Tropheryma whipplei*. J Clin Microbiol 2004; 42: 401-403.
7. Louis ED, Linch TPK, Fahn SJO. Intervening sequence acquired by lateral gene transfer in *Tropheryma whipplei* results in 23S rRNA fragmentation. App Environ Microbiol 2005; 71: 6698-6701.
8. Renesto P, Crapoulet N, Hiroyuki O, La Scola B, Guy-Vestrin JMC, Didier R. Genome-based design of cell free culture medium for *Tropheryma whipplei*. Lancet 2003; 362: 447-449.
9. Puechal X, Fenollar D, Didier R. Cultivation of *Tropheryma whipplei* from the synovial fluid in Whipple's arthritis. Arthritis Rheumatism 2007; 56: 1713-1718.
10. Kneitz CS, Suerbaum M, Beer JM, Jahns RPT. Exacerbation Whipple's disease associated with infliximab treatment. Scand J Rheumatol 2005; 34: 148-151.

11. Ci Yu AH, Jiang YQ YU. Serial imaging changes of cerebral Whipple's disease: From onset to the end. *J Neuroradiology* 2007; 17: 81-83.
12. Ram YG, Emily B, Brocena SC, Fyfe B. Whipple pancarditis as a cause of Heart Failure. *Ann Internal Med* 2004; 140: 673-674.
13. Luis ED, Lynch T, Kaufmann P, Fahn S, Odel J. Diagnostic guidelines in central nervus system Whipple's disease. *Ann Neurol* 1996; 40: 561-568.
14. Coli MV, Chebli JMF, Gaburri PD. Gastrointestinal: Whipple's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 136.
15. Matthews BK, Jones DA, Saad AJ, Aksamit KAJ. Cerebellar ataxia and central nervus system Whipple's disease. *Arch Neurol* 2007; 62: 618-620.
16. Puget ML et al. Whipple's disease with muscle impairment. *Muscle & Nerve* 2006; 34: 794-796.
17. Feurle G, Feurle E, Benedikt V, Waldherr UD. Cerebral Whipple's disease with negative jejunal histology. *Medical Intelligence* 1979; 300: 907-908.
18. Owen W, Nightingale AK, Hartley J. Whipple's disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 14: 1479-1480.
19. Himmelmann B, Brandner SJ, Schoedon HH, Schuknecht GB, Schaffner A. Severe hypothermia in a patient with cerebral relapse of Whipple's disease. *Infection* 2004; 32: 119-121.
20. Pruss H, Katchanov J, Zschenderlein R, Loddenkemper C, Schneider T, Moos V. A patient with cerebral Whipple's disease with gastric involvement but no gastrointestinal symptoms: a consequence of local protective immunity? *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2007; 78: 896-898.
21. Löhr M, Stenzel W, PlumG, Gross WP, Deckert M, Klung N. Whipple's disease confined to the central nervus system presenting as a solitary frontal tumor. Case report. *J Neurosurg* 2004; 101: 336-339.
22. Garcia-Purrua C, Arias C, Veiga JA, Santos E, Gonzalez-Gay M. A case of Whipple's disease with pleural effusion diagnosed by means of PCR. *Clin Experim Rheumatol* 2006; 24: 606.
23. Ratnake-Ranjit N. Whipple's Disease. *Postgrad Med J* 2000; 76 760 -766.
24. Schneemann M, Schoedon G. Whipple's DNA Is Not Whipple's Diseases. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5414.
25. Severine GA, Stein H, Lepidi MI, Diedier R, Jean LM. Murine Model of infection by *Tropheryma whipplei*. *Infection Immunity* 2006; 74: 4915-4916.
26. Moos V, D Kunkel DT, Marth GE, Feurle B, LaScola R IM, Zeitz TS. Reduced peripheral and mucosal *Tropheryma whipplei*- specific Th1 response in patients with Whipple's disease. *J Immunol* 2006; 177: 2015-2022.
27. Samter. Samter's Immunologic Diseases. 5th ed. 1988: 1170-1171.
28. Kroeger SM, Kaiserling F, Horny E, Weber HPA. Primary diagnosis of Whipple's disease in bone marrow. *Hum Pathol* 2004; 35: 522-525.
29. Dreier J, Szabados F, Von Herbay A, Kröger T, Kleesiek K. *Tropheryma whipplei* infection of an acellular porcine heart valve bioprostheses in a patient who did not have intestinal Whipple's disease. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4487-4493.
30. Mueller SA, Vogt P, Altweig 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.
31. Zinkernagel AS, Gmür R, Fenner L, Schaffner A, Schoedon G, Schneemann M. Marginal and subgingival plaque a natural habitat of *Thropheryma whipplei*? *Infection* 2003; 31: 86-91.
32. Alhamoudi W, Habbab F, Nudo C, Nahal A, Flegel K. Eosinophilic vasculitis lymphadenopathy Whipple's disease. *Canad J Gastroenterol* 2007; 21: 189-191.
33. Maiwald M, Schuhmacher F, Jürgen DH, von Herbay A. Environmental occurrence of the Whipple's disease bacterium. *Environ Microbiol* 1998; 64: 760-762.
34. Sani H, Aliyu H, Lutdum D, Wright JM. Predictive period of incubation for Whipple's disease. Letter to the Editor. *J Infection* 2004; 49: 23-24.
35. Crapolet N, Barbuy P, Didier R, Renesto DP. Global transcriptome analysis of *Tropheryma whipplei* in response to temperature stress. *J Bacteriol* 2006; 188: 5228-5239.
36. Boulos A, Rolain JM, Mallet MN, Didier R. Molecular evaluation of antibiotic susceptibility of *Tropheryma whipplei* in axenic medium. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 178-181.
37. Kirkpatrick CH. Activities and characteristics of transfer factors. *Biotherapy* 1996; 9: 13-16.
38. Alvarez T, Kirkpatrick CH. Profiles of cytokine production in recipients of transfer factors. *Biotherapy* 1996; 9: 55-59.
39. Kirkpatrick CH. Transfer factor. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 803-813.
40. Kirkpatrick CH. Therapeutic potential of transfer factor. *N Engl J Med* 1980; 303: 390-391.
41. Kirkpatrick CH. Transfer of cellular immunity with transfer factor. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63: 71-73.
42. William R C. Whipple's disease, genomics and drug therapy. *Lancet* 2003; 361: 1916.
43. Bramkamp M, Ruggieri F, Schneemann M. Whipple's disease. Letter. *N Engl J Med* 2007; 356: 1480.
44. Dieder R, Fenollar DF, Puéchal XD. Whipple's disease. Letter. *N Engl J Med* 2007; 356: 1480.

Correspondencia:

Dr. José Montes Montes

Hospital General de México, O.D.
Servicio de Alergia e Inmunología Clínica
Dr. Balmis 148
Col. Doctores
06726 México, D.F.
Tel: 55 31 80 28
E-mail: jmMontesm@terra.com.mx