

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume 138

Número
Number 4

Julio-Agosto
July-August 2002

Artículo:

George H. Whipple. Premio Nobel en Fisiología y Medicina en 1934. La enfermedad de Whipple, la anemia perniciosa y otras contribuciones a la medicina

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



Medigraphic.com

George H. Whipple. Premio Nobel en Fisiología y Medicina en 1934. La enfermedad de Whipple, la anemia perniciosa y otras contribuciones a la medicina

Carlos Ortiz-Hidalgo*

Recepción versión modificada: 18 de abril de 2001

aceptación: 24 de agosto de 2001

Resumen

George Hoyot Whipple (1878-1976) fue galardonado con el Premio Nobel en Medicina junto con Minot y Murphy en 1934 por sus estudios sobre la anemia perniciosa. Además su nombre ha quedado escrito en la enfermedad que describió en 1907 conocida hoy como "Enfermedad de Whipple" o lipodistrofia intestinal. Dio el nombre de talasemia o anemia del Mediterráneo de Cooley e hizo diversas contribuciones a la hematología y a la patología general. Trabajó como patólogo al lado de William Welch en Johns Hopkins en Baltimore y fue Director de la Universidad de Rochester. Murió en 1976 a la edad de 98 años.

Palabras clave: *Enfermedad de Whipple.*

Introducción

Existe un padecimiento multisistémico, poco frecuente, que se presenta con diarrea, esteatorrea, dolor y distensión abdominal, fiebre y marcada pérdida de peso. Además, algunos pacientes aquejados de esta enfermedad, manifiestan poliarteritis migratoria, hiperpigmentación cutánea y afección al corazón o al sistema nervioso central. Característicamente la biopsia de intestino delgado presenta numerosos macrófagos PAS positivos en la lámina propia. Se presenta principalmente en caucásicos entre la cuarta y quinta décadas de la vida y afecta más a hombres que mujeres a razón de 10:1.¹ A todo este complejo de signos y síntomas se le conoce como "Lipodistrofia intestinal" "Granulomatosis lipofágica" o enfermedad de Whipple. Fue descrita por el patólogo norteamericano, ganador del premio Nobel en Medicina

Summary

George Hoyot Whipple (1878-1976) was awarded the Nobel Prize in Physiology and Medicine in 1934, along with Minot and Murphy for their studies in pernicious anemia. Whipple's name has been given to the bacterial disease which he describes in 1907 that we know today as Whipple's disease or intestinal lipodystrophy. He gave the name of thalasemia to the Mediterranean anemia of Cooley, and made diverse contributions to hematology and general pathology. He worked with William Welch in the Department of Pathology at Johns Hopkins Hospital and later became director of the University of Rochester. He died in 1976 at the age of 98.

Key words: *Whipple's disease.*

en 1934, George H Whipple.^{1,2} Además, Whipple también dejó su nombre en tres pruebas de laboratorio, conocidas como la prueba de fibrinógeno, la de lipasa y la de fenoltetracoloftaleína que son también conocidas como "Pruebas de Whipple" y realizó diversas contribuciones a la hematología y la patología general.²⁻⁴

La vida profesional de Whipple:

La anemia perniciosa y el premio Nobel

George Hoyt Whipple (Figura 1), hijo del doctor Ashley C Whipple y Frances Anna Hoyt, nació el 28 de agosto de 1878 en Ashland, New Hampshire, Estados Unidos de América del Norte, cursó el bachillerato en la Universidad de Yale y posteriormente estudió medicina en la Univer-

*Departamento de Patología, Hospital ABC, Departamento de Histología Universidad Panamericana.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Carlos Ortiz-Hidalgo, Departamento de Patología, Hospital ABC, Sur 136 esq. Observatorio, 01120 México D.F. Tel/fax: 5230 8171, Correo electrónico: cortiz@abchospital.com

sidad de Johns Hopkins, en Baltimore, donde se graduó en 1905. En ese mismo año fue nombrado patólogo de la Escuela de Medicina de Johns Hopkins donde permaneció hasta 1914 cuando se trasladó a la Universidad de California como profesor investigador.²⁻⁴ Poco tiempo después fungió como Director de Investigación de la Fundación Hooper de Johns Hopkins y en 1921 fue nombrado Director de la Escuela de Medicina y Odontología de la Universidad de Rochester. De 1907 a 1908 Whipple viajó a Panamá para trabajar, junto con el General William Gorgas, (1854-1920) en la erradicación de la fiebre amarilla durante la construcción del canal.²⁻⁴ Ahí, Whipple se interesó en los pacientes con anemia causada por infecciones parasitarias en especial en las lesiones encontradas en el intestino delgado y publicó varios trabajos al respecto.^{3,4}

De regreso a EEUU en la Universidad de Johns Hopkins, Whipple trabajó bajo la tutela de William Welch (1850-1934), jefe del departamento de patología y descubridor del *Clostridium welchii* (perfringens) agente etiológico de la gangrena gaseosa. Aquí, Whipple estudió, experimentalmente en perros, la necrosis he-

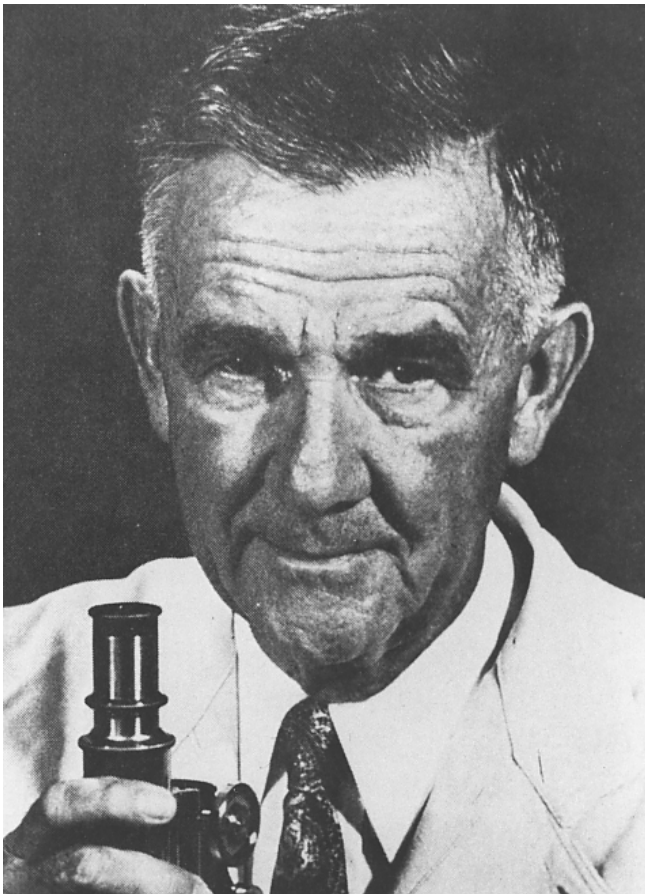


Figura 1. George Hoyot Whipple (1878-1976).

pática causada por el cloroformo y los procesos reparativos de los hepatocitos.⁵ Observó la capacidad, casi ilimitada de regeneración hepática y se dio cuenta de que estos perros intoxicados con cloroformo, casi siempre tenían ictericia. Fue por esto que enfocó sus estudios hacia la ruta por la cual los pigmentos biliares pasaban a la sangre y producían el tinte icterico en diversos órganos. Durante estas investigaciones sobre ictericia, Whipple estudió el papel del metabolismo de la bilirrubina para la producción de hemoglobina y encontró que algunos alimentos favorecían su producción.^{5,6} Con esto en mente y con la colaboración de CW Hooper, y Frieda Robscheit-Robbins, en 1919, comenzó estudios experimentales sobre la anemia causada por pérdida de sangre en perros.^{5,7} Cuando estos perros estaban bajo una dieta estricta basada en pan rico en vitaminas y leche, la anemia se corregía entre cuatro y siete semanas pero si se le agregaba hígado crudo a la dieta, el tiempo se podía acortar a dos semanas. Mientras que en animales con dietas de pan con vitaminas y leche, sólo se producían 3 gramos de nueva hemoglobina, en animales alimentados con hígado crudo la cantidad de ésta aumentaba hasta 20 o 30 veces.⁷ También observó que el riñón, la carne cruda e incluso la adición de chabacanos a la dieta, podían aumentar la producción de hemoglobina de 16 a 30 veces. Siguiendo estos resultados George R. Minot (1885-1950), profesor de Medicina de Harvard y William P. Murphy (1892-1987), médico del Hospital Peter Bent Brigham en Boston, investigaron con éxito el uso de dietas ricas en hígado y riñón para el tratamiento de la anemia perniciosa en humanos.^{3,4,8,9} (Figura 2a y 2b).

Con anterioridad a los ensayos experimentales de Murphy y Minot, la pauta más extendida de tratamiento consistía en la administración de arsénico. Esto era a dosis elevadas y en casos muy graves se llegaba a la esplenectomía o a repetidas transfusiones sanguíneas.¹⁰ Nadie había observado la importancia de la dieta que Whipple había sugerido en pacientes con anemia perniciosa. Murphy y Minot comenzaron a trabajar sobre este tema a partir de 1926. En ese año publicaron un trabajo titulado *Observations on patients with pernicious anemia partaking a special diet. A clinical aspect.*⁸ Mientras que en sus primeras experiencias recomendaban un régimen rico en hígado, riñones y vegetales siguiendo los resultados de Whipple, posteriormente usaron solamente hígado, a lo que llamaron "la dieta hepática".^{9,11} Comprobaron respuestas favorables en algunos casos de anemia al administrar de 300 a 600 gramos de hígado al día.¹¹ El 4 de mayo de 1924, Minot y Murphy presentaron sus resultados ante la Association of American Physicians en Boston Massachusetts. Para finales de 1926, ya habían tratado a 45 pacientes con su dieta especial y habían notado aumento en reticulocitos y hemoglobina

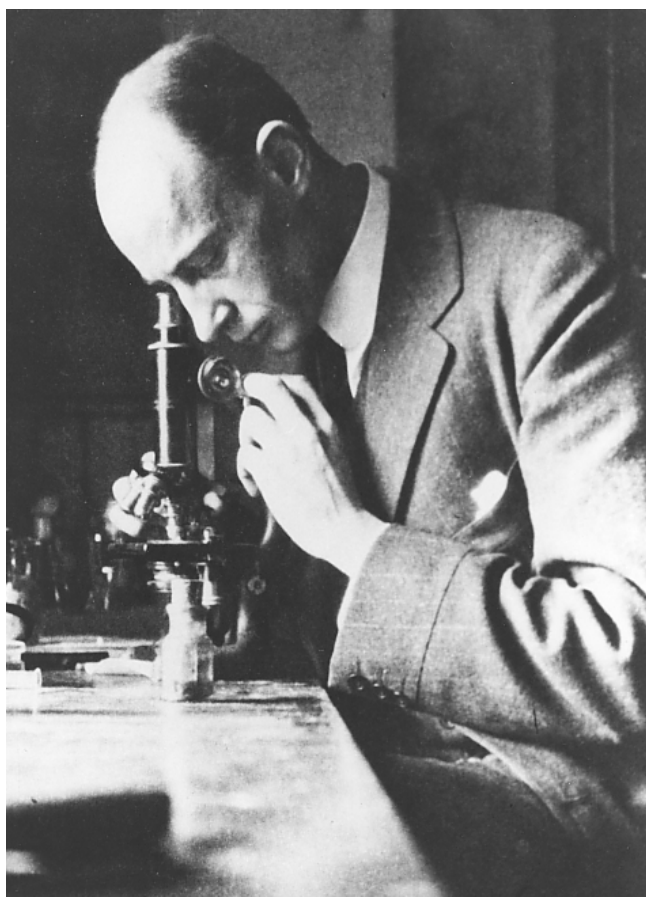


Figura 2. a). George R Minot (1885-1950) y b) William Murphy (1892-1987).

entre el quinto y décimo días después de haber ingerido la llamada "dieta hepática". Esta idea de las dietas en algunas enfermedades fue ampliamente apoyada por Minot pues como él padecía diabetes mellitus, cuidaba compulsivamente sus detalles nutricionales. Con el descubrimiento de la insulina en el tratamiento de la diabetes hecha por Banting y Best (por lo que recibió Banting el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1922) uno de los muchos beneficiados fue el propio Minot. Él había desarrollado diabetes a finales de 1921 y fue Eliot P Joslin, médico Bostoniano experto en diabetes, quien le aplicó insulina por primera vez en 1923.^{2,4}

Los éxitos alcanzados primero por Whipple y después por Minot y Murphy, en los que revelaron la desaparición de los síntomas de la anemia, significaron no sólo un invaluable éxito terapéutico sino que al mismo tiempo cuestionaron la hipótesis vigente sobre el origen de esta enfermedad, que se suponía era secundaria a un veneno orgánico. A pesar de que con estos resultados se supuso el papel de diversos alimentos en la actividad reparadora de la médula ósea, la explicación última de la enfermedad quedaba todavía en el aire y sólo estudios

posteriores llevaron a una comprensión plena del fenómeno. En 1948, por medio de estudios de difracción de rayos X, se descubrió que el "factor hepático" correspondía a una estructura de forma cristalina que fue llamada vitamina B12. Dicho descubrimiento se realizó simultáneamente por EL. Smith y LFJ Parker de los laboratorios Glaxo en Inglaterra y por E. Richers y Karl Folker de los laboratorios Merck en los Estados Unidos de América del Norte.^{5,12} Las anemias perniciosas constituyen un grupo de enfermedades de tipo carencial, en las que la formación normal de eritrocitos se encuentra alterada por síntesis anormal de DNA por deficiencia de vitamina B 12 y ácido fólico.

Por estos trabajos, sobre la importancia terapéutica del hígado en la dieta en la anemia perniciosa, el Instituto Karolinska de Estocolmo, decidió otorgar el premio Nobel en Fisiología y Medicina en 1934 a Whipple, Minot y Murphy. Ellos se convirtieron en los primeros norteamericanos en recibir este galardón en medicina. Whipple, además de darle crédito a su colaboradora Robscheit-Robbins, compartió con ella, y con otros dos de sus asistentes, el dinero del premio.^{3,4}

Enfermedad de Whipple

George H Whipple además de sus investigaciones sobre anemia perniciosa, realizó estudios experimentales con tuberculosis, pancreatitis, metabolismo y constitución de los pigmentos biliares y del hierro y sobre regeneración de eritrocitos.⁵ A pesar de que Whipple es bien conocido por los estudios descritos anteriormente, existe una enfermedad que lleva su nombre; la enfermedad de Whipple que no tiene que ver con los estudios que le hicieron acreedor al Premio Nobel.

Cuando Whipple trabajaba en la Universidad de Johns Hopkins, publicó en el Boletín de esa Institución, en septiembre de 1907, un trabajo titulado "*A Hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissue*"¹³ (Figura 3). En este artículo, describió un paciente de 36 años de edad que presentó debilidad y pérdida de peso, dolor abdominal, artritis múltiple y la presencia de grasa en heces (ácidos grasos y grasas neutras) que había sido visto en consulta en abril de 1907. El inicio de sus síntomas los refería a seis años antes de su ingreso cuando trabajaba de misionero en Turquía. Su primer síntoma fue el ataque recurrente de artritis afectando varias articulaciones junto con la pérdida de peso, debilidad y tos con expectoración. A lo anterior se le agregó fiebre y sudor nocturno ocasional. Como se pensó que pudiera tener tuberculosis, el paciente viajó a Nuevo México pensando que el clima cálido lo aliviaría. A partir de entonces se le agregó a su cuadro clínico, diarrea semisólida con aumento de grasa (según referido por el paciente). Posteriormente notó distensión abdominal hasta alcanzar una circunferencia de 33 pulgadas. Al ingreso al Hospital de Johns Hopkins, tenía 4 468 000 eritrocitos, 8,189 leucocitos con eosinofilia y hemoglobina 52% (sic).

El estudio de heces demostró 10 gramos de grasas neutras y 6 gramos de ácidos grasos y los exámenes de esputo para tuberculosis fueron negativos. Se le palpó un "tumor" poco definido en la zona periumbilical por lo que fue operado el 6 de mayo. En la cirugía no se encontró líquido en cavidad abdominal, y solamente se observaron "glándulas mesentéricas" (ganglios linfáticos) muy crecidas y duras, y sin hacer algún otro procedimiento se cerró el abdomen. El diagnóstico postoperatorio fue de probable tuberculosis. Un día después presentó problemas respiratorios con estertores basales audibles. Al no poder orinar se preparó para cateterizarlo y súbitamente murió a las 10:30 a.m. del 8 de mayo de 1908. El doctor Cole, quien lo había visto desde su ingreso, pensó que el diagnóstico más probable debía de ser enfermedad de Hodgkin o sarcoma de las "glándulas mesentéricas."¹³

A las 14:00 horas del día siguiente, Whipple practicó la autopsia que está anotada con el número 2883 del 9 de mayo de 1908, en el registro de autopsias del Departamento de Patología del Hospital Johns Hopkins. El informe original de la autopsia, junto con el reporte bacteriológico y químico practicado, consta de seis hojas. En resumen, el intestino delgado se encontraba dilatado con mucosa congestiva y al estudio histológico, Whipple encontró depósito de grasa positivo a ácido ósmico y Sudán III y al método de Marchi. Esta grasa se encontraba formando numerosas "gotas de grasa" contenidas en células mononucleares dándoles aspecto espumoso histiocitos espumosos, localizados en el tejido intraglandular (lámina propia) y la submucosa. Estos "histiocitos espumosos" tenían tamaño de entre 20 a 30 micras de diámetro. Eran más numerosos en las puntas de las vellosidades y como resultado de la "invasión" de estas células llenas de grasa, las vellosidades presentaban el doble de largo y de diámetro. Whipple encontró que estos "glóbulos grasos" también estaban presentes en los ganglios linfáticos mesentéricos y al fijarlos en formol, y por medio de la tinción de Levaditti, encontró organismos baciliformes similares al bacilo tuberculoso distribuidos principalmente dentro del citoplasma de los "histiocitos espumosos".¹³

Whipple le dio el nombre de "Lipodistrofia intestinal" a esta entidad y sugirió que los microorganismos encontrados en los ganglios linfáticos podrían ser los causantes de la enfermedad. Como poco tiempo después supimos, Whipple, tuvo razón. En 1961, independientemente Yardley Hendrix y Cheers y Ashwoth corroboraron la presencia de estructuras baciliformes en el intestino de pacientes con "lipodistrofia intestinal" o enfermedad de Whipple^{14,15} y posteriormente estos bacilos fueron encontrados en SNC, corazón, membrana sinovial, ganglios linfáticos, pulmón e hígado.¹⁶ Unos años antes Black-Schaffer había demostrado que los macrófagos encontrados en la lámina propia del intestino de estos pacientes, se coloreaban intensamente de magenta al

382 JOHNS HOPKINS HOSPITAL BULLETIN. [No. 198.]

which show scattered tubercles in the viscera, and tuberculous mesenteric glands.

REFERENCES.

1. Whipple: Johns Hopkins Hosp. Bull., 1906, XVII, 230.
2. Schroeder and Muller: Rep. Bureau Animal Indus. try, 1906, 46.
3. Henke: Verhändl. path. Gesellsch., 1906, V, 282.
4. White: Am. J. M. Sc., Phila., 1907, CXXXIV, 228.
5. Havens: J. Med. Research, 1903-1, X, 460.
6. Vanklenberghe and Gyssels: Ann. de l'Inst. Pasteur, Paris, 1905, XIX, 787.
7. Cohn: Berl. Klin. Wchschr., 1906, XLIII, 1125.
8. Kovács: Ziegler's Beitr., 1907, XI, 281.
9. Vallée: Ann. de l'Inst. Pasteur, Paris, 1905, XIX, 619.
10. Calmette and Guérin: Ann. de l'Inst. Pasteur, Paris, 1905, XIX, 601.

A HITHERTO UNDESCRIBED DISEASE CHARACTERIZED ANATOMICALLY BY DEPOSITS OF FAT AND FATTY ACIDS IN THE INTESTINAL AND MESENTERIC LYMPHATIC TISSUES.

By G. H. WHIPPLE, M.D.,
Instructor in Pathology, Johns Hopkins University.

The following case was characterized clinically by a gradual loss of weight and strength, stools consisting chiefly of neutral fat and fatty acids, indolent abdominal signs, and a peculiar multiple arthritis. The diagnosis lay between neoplasm and tuberculosis of the mesenteric structures. Pathologically the lesions of interest were found in the intestines and the lymphatic tissue draining this region. The intestinal mucosa showed enlarged villi due to deposits of large masses of neutral fat and fatty acids in the lymph spaces and an infiltration of the interglandular tissue by large mononuclear and poly-nuclear giant cells. The submucosa in many places shows similar deposit in the enlarged lymph spaces and invasion by large mononuclear cells. The mesen-

teric lymphatic tissue was also invaded by these cells, and as long as he can remember he has had a slight hacking cough and a desire to "clear his throat." For four and a half years the patient has, he says, had a "bronchitis" with chronic cough, which has always been worse in cold and damp weather. The patient has been working as a medical missionary in the East, mainly in Constantinople, whither he went in 1899. In his work he has frequently been thrown with tuberculous patients. The greater illness began insidiously, five and a half years ago, immediately on his arrival in Turkey. The first symptoms were attacks of arthritis coming on in various joints. They were transient, the first lasting but six or eight hours. These occurred again and again three or four times a week in damp weather, once a week perhaps, in dry weather, lasting from six to twenty-four hours; rarely severe enough to keep him from work. Nearly every joint has been affected. Sometimes the joints were hot, swollen, and tender; at other times, only painful. Again the

Figura 3. Artículo original en donde Whipple describió la enfermedad que hoy lleva su nombre. Johns Hopkins Hospital Bulletin 1907.

utilizar el ácido peryódico Schiff (PAS), prueba histológica utilizada hoy en día que orienta al diagnóstico de enfermedad de Whipple.^{1,17} El agente causal fue caracterizado por Wilson y Relman en 1991 y 1992 por medio de estudios moleculares utilizando RNA 16S ribosomal.^{18,19} Este microorganismo es Gram/PAS positivo y sugirieron el nombre de *Thropheryma whipplei* como un tributo a Whipple por haber descrito la enfermedad, y con la referencia a una característica particular de la enfermedad, la malabsorción (del Griego trophe; nutrir).

Cuadro I. George H. Whipple, trayectoria académica

Graduado de Medicina, Johns Hopkins University	1905
Patólogo Adscrito, Hospital Johns Hopkins	1905-1906
Instructor de Patología, Hospital Johns Hopkins	1906-1907
Patólogo Asistente, Ancona, Panamá	1907-1908
Patólogo, Bay View Hospital Baltimore	1908
Profesor Ayudante de Patología, Hospital Johns Hopkins	1909-1914
Director de la Fundación Hooper y Profesor	
Investigador de la Universidad de California	1914-1920
Director de la Escuela de Medicina de la Universidad de California	1920-1921
Director de la Escuela de Medicina y Odontología de la Universidad de Rochester	1922-1953
Profesor de Patología de la Universidad de Rochester	1921-1955
Profesor Emérito Universidad de Rochester	1955-

La clasificación actual de este bacilo como "nocardi-forme" es de particular utilidad para entender por qué la enfermedad de Whipple tiene características tintoriales similares a la infección causada por *M. avium intracelulare* en pacientes inmunodeprimidos y por el *Rhodococcus equis* en yeguas. Posiblemente la presencia de "histiocitos espumosos" en la lámina propia pueda estar relacionada con similitudes de la estructura de la pared celular de estas bacterias, que crean dificultad digestiva para los lisosomas del macrófago normal. El cultivo de este bacilo hoy es posible gracias a los recientes estudios de Didier Raoult de la Universidad de Marsella, en Francia.²⁰

En un tiempo la enfermedad de Whipple era invariablemente fatal; sin embargo, en 1952 Paulley describió respuesta clínica a antibióticos en estos pacientes.²¹ Hoy día con el empleo de antibióticos (sulfametoxazol/trimetoprim o tetraciclinas), generalmente se puede llevar al paciente a remisión clínica con reversión completa de los cambios histológicos.

Conclusión

Whipple perpetuó su nombre en diversos métodos de laboratorio, en la enfermedad bacteriana que afecta principalmente el intestino y en las investigaciones sobre las causas y tratamiento de la anemia perniciosa.²⁻⁵

Otra contribución significativa de Whipple fue en la talasemia. En la región de Rochester, Nueva York donde él vivió, había muchas personas con ascendencia Italiana que trabajaban en industrias de la región.^{3,4} Algunos hijos de estos inmigrantes presentaban anemia microcítica, hipocrómica acentuada refractaria al tratamiento convencional de entonces, y además se manifestaban con huesos craneales y faciales prominentes y hepa-

Cuadro II. George H Whipple, honores recibidos

Miembro Honorario	Academia Americana de Patología Oral
Miembro Honorario	Asociación Internacional de Investigación Dental
Miembro Honorario	Sociedad Patológica de Gran Bretaña e Irlanda
Miembro Honorario	Asociación Médica de Viena
Miembro Honorario	Sociedad Real de Médicos de Budapest
Miembro Honorario	Asociación Europea de Hematología
Doctor Honoris Causa	Universidad de Atenas
Doctor Honoris Causa	Universidad de Glasgow
Presidente, Asociación Americana de Patología Experimental (1925)	
Presidente, Asociación Americana de Patología y Bacteriología (1930)	
Ganador del Premio Nobel en Fisiología y Medicina (1934)	
Ganador de la Medalla de oro "William Wood Gerhard" (1934)	
Charles Michle Fellowship, de la Universidad de Toronto (1938)	
Ganador de la medalla "Kober" de la Universidad de Georgetown (1939)	
Ganador de la Medalla Cívica de Rochester (1943)	

toesplenomegalia. Junto con William Leslie Bradford, residente de pediatría interesado en esta anemia de inmigrantes italianos, Whipple realizó autopsias de estos casos y publicaron un artículo clásico sobre la patología de la anemia del Mediterráneo o anemia de Cooley.²² Fue Whipple quien le dio el nombre de "Talasemia" a este padecimiento.^{3,22} La palabra se origina de la fusión del griego "Thalasa" que significa "el mar" y de anemia, pues quiso Whipple asociar la enfermedad con el mar mediterráneo y el mar negro, por ser esas regiones donde hasta entonces había sido vista esa enfermedad. Whipple había estudiado griego en su bachillerato (Academia Phillips-Andover) y cuenta que recordó una historia que narra que cuando la armada de Anabasis de Xonophon llegó a lo alto del monte, hacia el Mar Mediterráneo, y al ver el mar los más de 10 mil hombres gritaron al unísono "¡Thalassa, thalassa!"^{4,5}

Dentro de los muchos honores recibidos por Whipple se encuentran doctorados honorarios de diversas Universidades de los Estados Unidos de Norteamérica, así como de la Universidad de Atenas y Glasgow. En 1930 se le otorgó la medalla de oro de ciencia popular y en 1934 la medalla de oro William Good Gerhard de la Sociedad de Patología de Filadelfia y el Premio Nobel en Fisiología y Medicina en 1934. Fue miembro de la Academia de Ciencias, de la Asociación Americana de Patología Experimental (de la cual fue presidente en 1925), de la Asociación Médica Americana y de la Asociación Americana de Fisiología entre muchas otras (Cuadros I y II).²⁻⁴

El 24 de junio de 1914 se casó con Katherine Ball Waring originaria de Charleston Carolina del Sur, con quien tuvo dos hijos; George Hoyt nacido en 1917 y Barbara nacida en 1921 (posteriormente Mrs Grant Heilman). De los matrimonios de sus dos hijos tuvo siete nietos. George H. Whipple murió el 1 de febrero de 1976 en su casa de la Avenida Este 1570 Valley Manor en Rochester Nueva York, a los 98 años de edad.

Agradecimientos

Agradezco al doctor Miguel Reyes-Múgica de la Universidad de Yale, Connecticut EEUU por la colaboración en la búsqueda de artículos originales que fueron consultados para la elaboración de este manuscrito.

Referencias

1. **Arce Salinas CA, Delgado Toledano MA, Larraza Hernández O, Mon-García R, Chavarrin Uruchurtu E,**

- Olarte Elizalde RF.** Enfermedad de Whipple. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol Mex* 1990;55:231-234.
2. **Diggs LW.** Dr George Hoyot Whipple. *Johns Hopkins Med J* 1976;139:196-200.
3. **Dobbins WO III.** Whipple's disease. An historical perspective *QJM* 1985;56:523-531.
4. **Birch CA.** George Hoyot Whipple. *Practitioner* 1974;212:581-582.
5. **Wintrobe MW.** Blood pure and eloquent. A story of discovery of people, and of ideas. New York: McGraw-Hill; 1980.
6. **Whipple GH.** Pigment metabolism and regeneration of hemoglobin in the body. *Arch Intern Med* 1922;29:711-731
7. **Whipple GH, Robscheit-Robins F.** Blood regeneration of severe anemia 11. Favorable influence of liver heart and skeletal muscle in diet. *Am J Physiol* 1925;72:408-418.
8. **Minot GR, Murphy WP.** Observations on patients with pernicious anemia partaking of a special diet. A clinical aspect. *Trans Assoc Am Physicians* 1926;41:72-75.
9. **Minot GR, Murphy WP.** Treatment of pernicious anemia by a special diet. *JAMA* 1926;87:470-476
10. **Lee RI, Nfinot GR, Vincent B.** Splenectomy in pernicious anemia. Studies on bone marrow stimulation. *JAMA* 1916;67:719-723.
11. **Nfinot GR, Murphy WP.** Treatment of pernicious anemia with liver extracts: effects upon the production of immature and mature blood cells. *Am J Med Sci* 1928;175:599-622.
12. **Smith EL, Parker LFJ.** Purification of antipernicious anemia factor. *Biochem J* 1948;42:viii.
13. **Whipple GH.** A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposit of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissue. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1907;18:382-391.
14. **Yadley JH, Hendrix TR.** Combined electron and light microscopy in Whipple's disease-Demonstration of "bacillary bodies" in the Intestine. *Bull Johns Hopkins* 1961;109:80-98.
15. **Chears WC, Ashworth CT.** Electron microscopic study of the intestinal mucosa in Whipple's disease- demonstration of encapsulated bacilliform bodies in the lesions. *Gastroenterology* 1961;41:129-138.
16. **Keren DF.** Whipple's disease: The causative agent defined. Its pathogenesis remains obscure. *Medicine* 1993;72: 355-358.
17. **Black-Schaffner B.** Tinctorial demonstration of glycoproteins in Whipple's disease. *Ex Biol Mol Med* 1949;52:1428-1433.
18. **Relman DA, Scdmidt TM, MacDermott RP, Falkows.** Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 1992;30:293-30.
19. **Wilson KH, Blitchington RB, Frothingham R, Wilson AJ.** Phylogeny of the Whipple's-disease-associated bacterium. *Lancet* 1991;24:474-478.
20. **Raoult D, Birg ML, La Scolla B et al.** Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 2000;342:620-625.
21. **Paulley JW.** A case of Whipple's disease (Intestinal lipodystrophy). *Gastroenterology* 1952;22:128-133.
22. **Whipple GH, Bradford MT,** Mediterranean disease-thalassemia (erythroblastic anemia of Cooley); associated pigment abnormalities simulating hemochromatosis. *J Pediatr* 1936;9:279-311.