

Manifestaciones infrecuentes de la enfermedad de Whipple. Estudio de cuatro casos

Uncommon clinical features in Whipple's disease: an assay of four cases.

Evelia Ojeda (1), Angel Cosme (2), Joaquín Lapaza (1), Julio Torrado (3) Iñaki Arruabarrena (1) y Luis Alzate (3).

(1) Servicio de Medicina Interna. (2) Servicio de Digestivo. (3) Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Donostia. Donostia-San Sebastián. España UE.

RESUMEN

La enfermedad de Whipple (EW) cursa habitualmente con afección intestinal y con frecuencia el diagnóstico se basa en la existencia de malabsorción y síndrome tóxico. Se presentan cuatro pacientes con EW que tuvieron manifestaciones poco comunes: tos seca persistente, dolor abdominal y estreñimiento, suboclusión intestinal y síntomas neuropsiquiátricos. Se analizan estas manifestaciones clínicas y se compara su frecuencia entre las series más numerosas de la literatura descritas hasta la actualidad.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Whipple, tos crónica, estreñimiento, dolor abdominal, manifestaciones neuropsiquiátricas.

SUMMARY

Whipple's disease usually involves bowel and diagnosis is often based on the existence of malabsorption and a toxic syndrome. Four patients with Whipple's disease and not usual clinic manifestations are presented. Persistent irritative cough, abdominal pain and constipation, intestinal sub-occlusion and neuro-psychiatric are analyzed and their frequency compared between the largest series reported in the medical literature.

KEY WORDS: Whipple's disease, chronic cough, constipation, abdominal pain, Neuro-psychiatric symptoms.

LABURPENA

Whipple (EW) gaixotasunak hesteei eragiten die bereziki. Gehientsuenetan, diagnostikoaren oinarrian gaizki xurgatzea eta síndrome toxikoa daude. EW gaitza duten lau gaixo ditugu, oso ohikoak ez diren ezaugarri edo agerpenekin: eztul lehor etengabea, abdomeneko mina eta idorria, hesteen azpibuxadura eta sintoma neuropsikiatrikoak. Agerpen kliniko horiek aztertu, eta gaur egunera arte deskribatu diren adibideetan daukaten maiztasuna alderatu da.

GILTZA HITZAK: Whipple gaixotasuna, eztul kronikoa, idorria, abdomeneko mina eta agerpen neuropsikiatrikoak.

Introducción

La enfermedad de Whipple (EW) es una infección crónica atípica cuyo germen causal, *Tropheryma whipplei*, fue identificado por Relman et al (1) en 1992 amplificando la secuencia genética 16S RNA ribosomal por técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR). Fue clasificado dentro del grupo actinomyces. Se cultivó el año 2000 por Raoult et al (2) en fibroblastos de la válvula aórtica de un paciente con endocarditis por EW. Considerado patógeno intracelular, no lo es obligadamente y tiene un crecimiento extracelular (3). No se ha conseguido reproducir la enfermedad en animales de experimentación. Se están desarrollando técnicas de inmunofluorescencia e inmunohistoquímica, de gran utilidad para un diagnóstico rápido y no invasivo⁴. El número de pacientes publicados en los últimos 90 años no llega a 2000. Se aportan cuatro casos de pacientes con EW que cursaron con manifestaciones poco habituales. Dos presentaron tos crónica y estreñimiento con dolor abdominal, respectivamente, como síntomas predominantes. Otro tuvo suboclusión intestinal durante su evolución y, el cuarto, síntomas neuropsiquiátricos.

Material y método

CASO 1: Varón de 47 años que ingresa por síndrome constitucional y diarrea desde 7 meses antes. Pérdida de 12 kg. En los últimos 2 meses, fiebre de 38°C y tos seca, per-

Correspondencia:
Evelia Ojeda
Servicio de Medicina Interna. Hospital Donostia
Paseo Dr. Begiristain, s/n.
20014 Donostia-San Sebastián. España UE.
Fax: 943-007065
Correo electrónico: eoijeda@chdo.osakidetza.net
Enviado: 11/08/04 Aceptado: 01/08/05

sistente. Artritis en muñecas y tobillos desde 3 años antes. Exploración: Caquexia, piel morena de aspecto esclero-atrófico. Ascitis. Queilitis comisural. Análisis: Creatinina 4,3mg/dl; urea 134 mg/dl, Na⁺ urinario, 7,5 mEq/l, hemoglobina, 75 g/l, Fe 28 µg/dL, colesterol 128 mg/dl, proteínas totales 4,5g/l, albúmina 1,4g/dl. Resto de bioquímica normal. Coprocultivo negativo. Test de D-xilosa compatible con malabsorción. TC tóraco-abdominal: engrosamiento pericárdico. Adenopatías para-aórticas abdomino-pélvicas. Tránsito intestinal: gran engrosamiento de los pliegues del intestino delgado, muy marcado en segunda porción duodenal. Moldeamiento de asas y floculación del contraste en nevada. Fibrogastroscoopia: mucosa gástrica y duodenal cuarteada con zonas blanquecinas, sugestiva de EW. Biopsia duodenal: EW. Tratamiento: Reposición hídrica y cotrimoxazol parenteral 160/800mg /12h durante la primera semana y posteriormente oral durante un año. A la semana desapareció la fiebre y comenzó a ganar peso. La biopsia duodenal al año fue normal. Actualmente, 10 años después, continúa asintomático.

CASO 2: Varón de 41 años que ingresó por dolor en mesogastrio y pérdida de 9-10 kg en dos meses. Estreñimiento. Antecedente de artritis en rodillas y tobillos. Exploración: Palidez de piel y mucosas. Adenopatías pequeñas en cadena yugular, axilar e inguinal. Dolor a la palpación en mesogastrio. Análisis: Hemoglobina, 94 g/l; hematocrito 0,28 l/l. Fe, 9 µg/dl; VSG, 52 mm/h; Proteínas totales, 7,5 g/dl; gammaglobulina 1,7g/dl; IgA: 634 mg/dl, IgG 1370 mg/dl e IgM 103 mg/dl. Test de D-xilosa compatible con malabsorción. TC tóraco-abdomino-pélvica: Adenopatías mediastínicas, mesentéricas y retroperitoneales menores de 1 cm. Biopsia de adenopatías axilares: Inflamación inespecífica. Tránsito intestinal: Dilatación de asas duodenal y yeyunales, fragmentación y segmentación del contraste compatible con malabsorción. Gastroscoopia: Mucosa gástrica y duodenal con

aspecto en empedrado. Biopsia duodenal: EW. Tratado con cotrimoxazol parenteral 160/800 mg/12 h la primera semana y posteriormente oral. A los 7 días se apreció aumento del apetito, desaparición del dolor abdominal y progresiva ganancia de peso. Al año la biopsia duodenal mostraba todavía infiltración de la lámina propia por lo que se prolongó el tratamiento otro año, con posterior control normal. Continúa asintomático a los 8 años del diagnóstico.

CASO 3: Varón de 79 años que ingresa por desorientación y somnolencia desde 6 días antes. Síndrome diarreico crónico a veces con sangre en heces. Exploración: Consciente con desorientación témporo-espacial. Auscultación cardíaca rítmica, sin soplos. Crepitantes en bases pulmonares. Ligera distensión abdominal. Análisis: Hemoglobina, 84 g/l; hematocrito 0,24 l/l; bilirrubina total 1,54 mg/dl; directa 1mg/dl; proteínas totales 7,6 g/dl; albúmina 1,4g/dl y gammaglobulinas 4,5g/dl. Aumento policlonal de IgG e IgA. INR 1,86; Na⁺ 123,4 mEq/l; colesterol 83 mg/dl; FA 379 UI/l; AST 98UI/l; ALT 57 UI/l. CA 19,9:257 U/ml; VSG 133mm/h; Líquido pleural (hemático): pH, 7,24; LDH 2576 U/l; glucosa, 53mg/dl; proteínas 4,8 g/dl y ADA 38,6 U/l. Cultivo, BK y citología: Negativo. RX de tórax: Derrame pleural izquierdo. TC tóraco-abdomino-pélvico: Derrame pleural bilateral. Aumento de densidad parcheada en pulmón derecho. Ascitis. Suboclusión de intestino delgado. RM cerebral: Atrofia córtico-subcortical. Fibrogastroscoopia: Abundantes restos alimenticios. Biopsia duodenal: EW. Presenta parada cardio-respiratoria y fallece. Hallazgos necrópsicos: Infiltrados pulmonares. Pleuritis. Pericarditis fibrinosa con epicondritis. Ascitis. Intestino con signos de autólisis.

CASO 4: Varón de 59 años que ingresa por fiebre de 39°C, astenia y adelgazamiento de 7 kg en 4 meses. El día anterior refería fiebre, cefalea difusa y cierta inestabilidad. Desde 2-3 años antes, artritis seronegativa en tratamiento con corticoides. Síndrome depresivo. Exploración: T^o: 39°C. Cons-

ciente y orientado. Rigidez de nuca. Dos adenopatías en hueso supraclavicular izquierdo. Análisis: VSG, 45 mm/h; Proteínas totales 6 g/dl, albúmina 1,4 g/dl y gammaglobulina 0,6g/dl. LCR: 134 células /mm³; 75% linfocitos. ADA 1,9 U/l. Cultivo, enterovirus y BK negativos. Serologías a bacterias y virus, negativas. RPR negativo. Citología negativa. RM cerebral: Atrofia cerebral de predominio subcortical. Imágenes lacunares de patología vascular suboclusiva antigua en sustancia blanca subcortical fronto-parietal bilateral. Marcada hidrocefalia. TC tóraco-abdomino-pélvico: Leve cardiomegalia. Mínimo derrame pleural bilateral. Adenopatías mesentéricas y una retroperitoneal. Biopsia de ganglio cervical: A descartar estado post.-linfografía o EW. Fibrogastroscoopia: Normal. Biopsia duodenal: EW. Tratamiento: Cotrimoxazol 800/160 mg/12 h oral. Actualmente está asintomático a los 4 años del diagnóstico.

Discusión

Poco se ha avanzado sobre la epidemiología de la EW. Se sabe que tiene una baja prevalencia (5,6), distribución mundial, que afecta con preferencia al hombre respecto a la mujer, con pico de incidencia entre los 50-60 años. No se han observado brotes epidémicos y los casos familiares son excepcionales. De patogenia desconocida, se supone que se adquiere por vía oral por ser frecuentes los síntomas digestivos, afectarse preferentemente el duodeno incluso en asintomáticos y haberse aislado la bacteria en aguas residuales (7). Una vez adquirida la infección, la diseminación es hematogena o por vía linfática. No existe el portador sano o reservorio (8). Parece existir una alteración inmunitaria, predisponente en el huésped pero sólo se puede hablar de una "disregulación inmunológica" sugerida por la existencia aislada en algunos casos, de hipergemia, linfopenia, aumento de la expresión de CD45, disminución de la transformación linfocitaria inducida por mitógenos, disminución de interleu-

kina 12, de interferón gamma, de la relación CD4/CD8 en todos los estadios de la enfermedad y aumento de células activadas CD58 en el estadio florido. No se sabe si esta disfunción es primaria o secundaria a la infección y/o al estado de malnutrición. La EW no tratada es mortal.

Las manifestaciones clínicas típicas (diarrea, adelgazamiento y fiebre) facilitan el diagnóstico. En nuestros casos hay peculiaridades que conviene destacar. La tos seca, persistente durante 2 meses, del caso 1 no es frecuente, aunque el primer enfermo que publicó Whipple al describir la enfermedad la presentaba. Se le ha atribuido una frecuencia de hasta un 50% en una serie de 15 pacientes (9) pero en las de mayor número no se cita. De los 52 casos de la serie de Durand et al (10), sólo uno había presentado tos crónica como antecedente. En la serie de Maizel et al (11) de 114 pacientes, no se menciona (Tabla I). Basándose en que un 72% de los pacientes con tos crónica tienen derrame pleural en el estudio necrópsico, se ha relacionado la tos persistente en la EW, con pleuritis. En este paciente no existía engrosamiento pleural en la TC y sí engrosamiento pericárdico. La tos puede otras veces tener su origen en la infiltración pulmonar. En un caso de tos crónica severa y en ausencia de síntomas gastrointestinales, la biopsia pulmonar fue diagnóstica, aunque precisó confirmación mediante biopsia duodenal o por técnicas de PCR (12). En nuestro caso, la tos probablemente estaba en relación con pericarditis o con las adenopatías paratraqueales. En un 79% de las necropsias en la EW se aprecia pericarditis adhesiva o constrictiva, que no ha dado síntomas.

El dolor abdominal y el estreñimiento caracterizan al caso 2. El dolor abdominal difuso, o en mesogastrio, salvo si hay ascitis, está relacionado con distensión e inflamación de asas yeyunales. A veces puede estar localizado en epigastrio, acompañado de pesadez postprandial, o en hipocondrio y vacío izquierdos. El dolor en hipocondrio izquierdo probablemente se deba a distensión de la cápsula del bazo.

De la serie de Maizel et al (11), el 60% tuvieron dolor abdominal, de la serie de Durand (10), el 23% y de la serie española que recoge los casos publicados desde 1947 hasta 2001 (13), el 27% (Tabla I). El pseudotumor abdominal sí parece estar en relación con aumento de adenopatías mesentéricas. Las adenopatías no eran responsables del dolor abdominal del caso 2, dado su escaso número y pequeño tamaño.

Aunque en la EW la diarrea es lo habitual, algunos pacientes refieren estreñimiento como síntoma principal en ausencia de otras manifestaciones intestinales o extraintestinales. De los seis pacientes de la casuística española que presentaron estreñimiento (13-18), en dos fue el síntoma predominante con normalidad del duodeno y del tránsito intestinal baritado (14-15). Los casos "secos", con ausencia de clínica digestiva, o incluso estreñimiento, requieren mayor índice de sospecha.

El paciente del caso 3 tuvo suboclusión intestinal durante su evolución. La TC abdomino-pélvica puso de manifiesto dilatación de asas del intestino delgado con escasa cantidad de gas y heces en colon, sin evidencia de ade-

nopatías. No se encontró la causa determinante del cuadro suboclusivo. En la fibrogastroscoopia el duodeno fue macroscópicamente normal y la biopsia permitió hacer el diagnóstico.

Los pacientes con EW pueden presentar clínica neurológica aislada o asociada a otras manifestaciones sistémicas, digestivas o no, como sucedió en el caso 4. En 1977 se describió por primera vez la afección del sistema nervioso central sin que hubiese síntomas intestinales previos (19). En algo menos del 20% de los pacientes con clínica neurológica se observan trastornos psiquiátricos (20). De los 91 casos de la serie española, las alteraciones psiquiátricas se presentaron en cinco, dos en forma de apatía alternando con irritabilidad (21-22), uno de éstos con insomnio como síntoma relevante (22) y en otros tres como síndrome depresivo (13,23,24). Los síntomas y signos neurológicos más comunes de la EW son: oftalmoplejia supranuclear, demencia, trastorno de conciencia de mayor o menor grado y pérdida de memoria. La triada clásica (oftalmoplejía supranuclear, mioclonías y demencia) es muy orientativa pero infrecuente. Más raras aún son las mioclonías óculomasticatorias, consi-

TABLA I. Rasgos clínicos comparativos de tres series de pacientes con enfermedad de Whipple.

Autor Año de publicación	Maizel 11 (1970)	Durand10 (1997)	Ojeda13 (2003)
Número de pacientes	114	52	91
Promedio de edad (años) al diagnóstico.	50 (1-83)	55 (20-82)	56 (23-79)
Adelgazamiento(%)	95	85	80
Diarrea(%)	78	85	63
Dolor abdominal(%)	60	23	27
Hiperpigmentación(%)	47	15	25
Fiebre(%)	38	19	23
S. articulares(%)	65	83	20
S. neurológicos(%)	NE	21	16
Adenopatías(%)	52	NE	35
Derrame pleural(%)	NE	10	9
S. articulares previos(%)	NE	67	58
S. digestivos previos(%)	NE	15	27
Tos crónica(%)	NE	2	3
Recidivas(%)	NE	13	12

NE: No especificado. S: Síntomas.

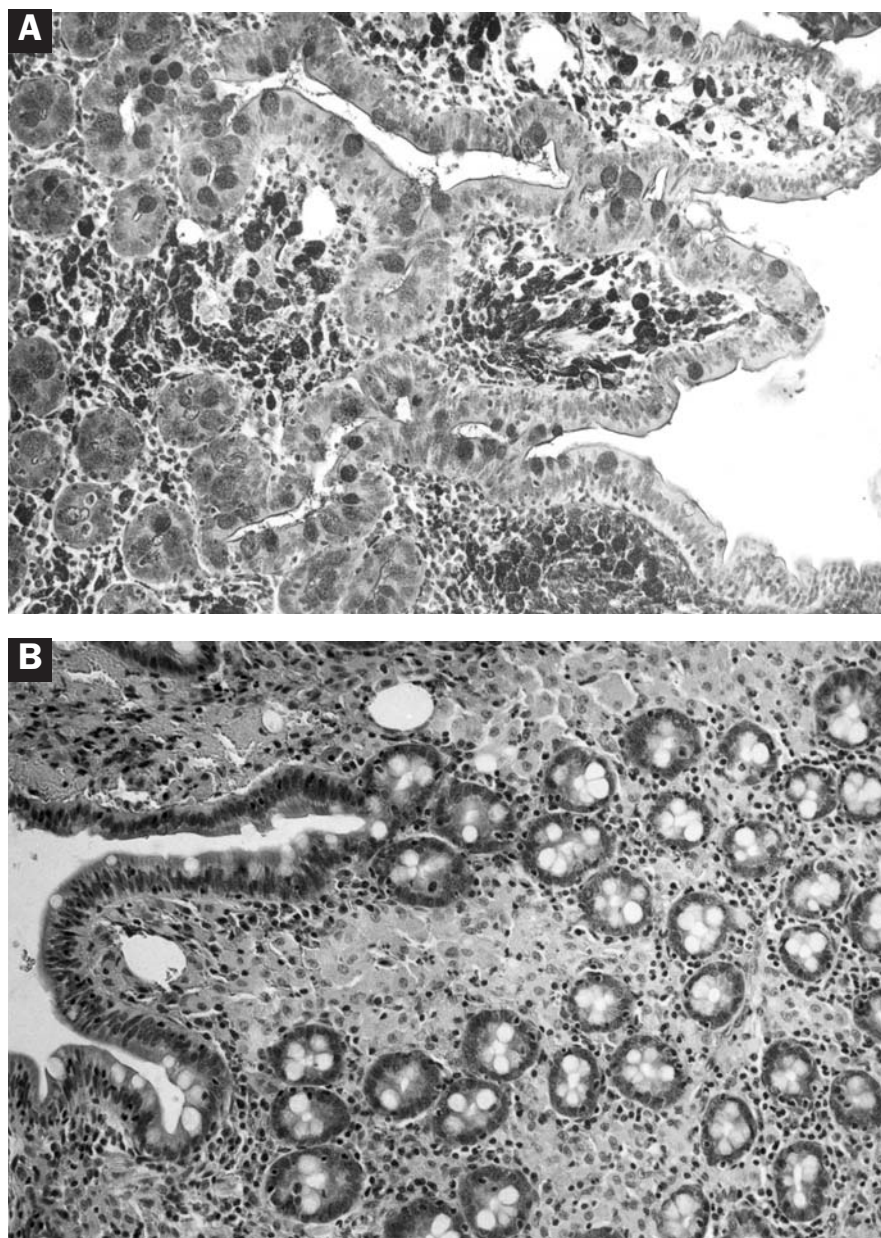


Figura 1. Vellosoidad del intestino delgado. A) Numerosos histiocitos en la lámina propia (H-E, x180). B) Sobre la misma sección histológica se evidencian en la lámina propia histiocitos PAS-positivos (PAS, x180).

deradas patognomónicas. Las manifestaciones clínicas que acompañan más frecuentemente a los casos de EW de presentación neurológica son las articulares, seguidas por síndrome constitucional, fiebre y adenopatías (20) como sucedió en este paciente. El diagnóstico de la enfermedad sigue basándose en los hallazgos histológicos del intestino delgado, sobre todo de la mucosa duodenal (presencia en

la lámina propia de macrófagos con vacuolas cargadas de grasa y gránulos de material PAS + diastasa resistente) (Fig.1). Según Dobbins (5) los hallazgos característicos en la biopsia duodenal al microscopio óptico tienen una alta especificidad por lo que permiten hacer el diagnóstico sin que sea preciso identificar los bacilos al microscopio electrónico (M/E) o realizar técnicas de PCR. La sensibilidad, tanto de

la biopsia duodenal como yeyunal, es algo más baja, de un 94% (13). Menos sensibilidad y especificidad tiene la biopsia gástrica y bastante menos la rectal o colónica puesto que pueden encontrarse histiocitos en la lámina propia de estas zonas en personas sanas, o en la colitis histiocítica. En éstos se precisa confirmación con M/E, biopsia duodenal, o PCR. La especificidad llega hasta el 100% con M/E o PCR. El bacilo ha sido identificado por PCR en escasos pacientes en muestras de pulmón, LCR, líquido articular, tejido sinovial, células mononucleares de sangre periférica y en heces (12,26-28). Su valor es más confirmatorio o de control que diagnóstico.

Por otra parte, si las lesiones del intestino delgado son del tipo granulomas sarcoideos hay que hacer el diagnóstico diferencial con tuberculosis intestinal y con sarcoidosis. Puede ser necesario revisar el diagnóstico de forma periódica puesto que la sarcoidosis a veces precede en años al diagnóstico de EW. Cuando las muestras son biopsias de adenopatías mesentéricas o periféricas con granulomas no caseificantes sólo son orientativas de la EW.

En el sistema nervioso central, los infiltrados de macrófagos suelen localizarse en la región periependimaria y sustancia blanca subcortical, lo que se correlaciona con las zonas hipodensas, difusas o localizadas, dilatación ventricular, atrofia cortical y lesiones de alta y baja señal en T2 que pueden verse en la TC y RM cerebral de estos pacientes (29).

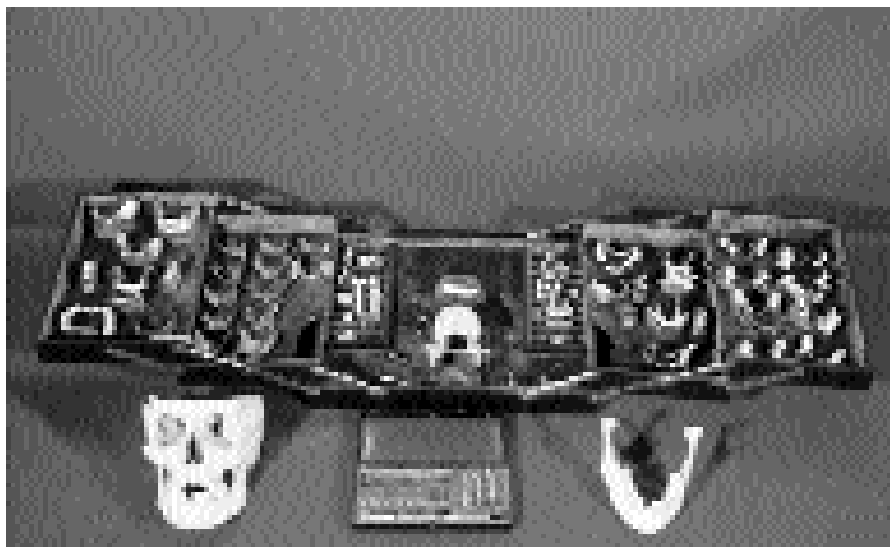
El tratamiento debe hacerse desde el principio con un antibiótico que pase bien la barrera hematoencefálica para evitar las recaídas neurológicas. Las alternativas terapéuticas son: Primero, Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SXZ) 800/160 mg parenteral las primeras dos semanas y posteriormente oral hasta cumplir un mínimo de un año. Segundo, Ceftriaxona 2g cada 12 horas intravenosa más estreptomina 1 g/día durante 15 días, seguido de TMP-SXZ 800/160 mg oral, cada 12 horas o cefixima oral 400 mg/día

hasta completar un año. En pacientes con alergia a betalactámicos y/o sulfamidas pueden utilizarse rifampicina y cloramfenicol. En los casos refractarios debe ensayarse inmunoterapia con gamma-interferón (30-31). El tratamiento debe prolongarse, hasta que se disponga de un marcador de actividad de la enfermedad, mientras persistan las lesiones histológicas. Debe realizarse biopsia duodenal anual durante los cinco primeros años tras el diagnóstico, a ser posible, con PCR. Si no existe participación intestinal, se repetirá la prueba que dio el diagnóstico, con PCR o M/E. El tratamiento no será nunca inferior al año y no menor de dos cuando hay afectación neurológica o cardíaca. El seguimiento debe prolongarse por lo menos 10 años. El tratamiento de las recidivas consiste en repetir el ciclo de tratamiento inicial que llevó a la remisión

Bibliografía

- 1.- Relman D.A. Schmidt T.M., Mac Dermott R.P., Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 1992;327:293-301.
- 2.- Raoult D, Birg ML, La Scola B, Fournier PE, Huber ME, Roux V et al. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 2000;342:620-25.
- 3.- Fredricks DN and Relman D: Localization of Tropheryma whipplei rRNA in tissues from patients with Whipple's disease. *J Infect Dis* 2001;183:1229-37.
- 4.- Baisden B.L., Lepidi H., Raoult D., Argani P., Yardley J.H., Dumler S. Diagnosis of Whipple Disease by Immunohistochemical Analysis. A sensitive and specific method for the detection of Tropheryma whipplei (the Whipple bacillus) in paraffin-embedded tissue. *Am J Clin Pathol* 2002;118:742-48.
- 5.- Dobbins WO III: Whipple's disease. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1987.
- 6.- Fleming JL, Wiesner RH, Shorter RG: Whipple's disease: Clinical, biochemical and histopathologic features and assessment of treatment in 29 patients. *Mayo Clin Proc* 1988;63:539-551.
- 7.- Maiwald M, Sxhuhmacher F, Ditton HJ, von Herbay A. Environmental occurrence of the Whipple's disease bacterium (Tropheryma whipplei). *Appl Environ Microbiol* 1998; 64: 760-762.
- 8.- Maiwald M, von Herbay A, Persing DH, Mitchell PS, Abdelmalek MF, Thorvilson JN et al: Tropheryma whipplei DNA is rare in the intestinal mucosa of patients without other evidence of Whipple disease. *Ann Intern Med* 2001;134:115-119.
- 9.- Enzinger FM, Helwig EB. Whipple's disease. A review of the literature and report of fifteen patients. *Virchows Arch Pat Anat* 1963;336:238-269.
- 10.- Durand DV, Lecomte C., Cathebras P., Rousset H., Godeau P and the SNFMI Research Group on Whipple's disease: Whipple's disease. Clinical review of 52 cases. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:170-184.
- 11.- Maizel H, Ruffin J.M., Dobbins W.O. Whipple's disease: A review of 19 patients from one hospital and a review of the literature since 1950. *Medicine (Baltimore)* 1970;49: 175-205.
- 12.- Winberg CD., Rose ME., Rappaport H. Whipple's disease of the lung. *Am J Med* 1978;65:873-80.
- 13.- Ojeda E, Cosme A, Lapaza J, Torrado J, Arruabarrena I, Alzate L. Whipple disease in Spain: clinical review of 91 cases (abstract). *Eur J Intern Med* 2003;14 (Suppl 1):S 46.
- 14.- Mur Villacampa M. Presentación inusual de la enfermedad de Whipple. *Rev Esp Enf Apar Dig* 1987;72:183.
- 15.- Casellas F., Lirola JL., Vargas V. Síndrome tóxico y enfermedad de Whipple. *Med Clin (Barc)* 1986;86:480-481.
- 16.- Fábrega E., Condomines J., Sainz S., Vila M., Such J., Roca M: Diagnóstico por biopsia e imagen endoscópica sugestiva de enfermedad de Whipple. Asociación Española de Endoscopia Digestiva. IX Jornada Nacional de Endoscopia Digestiva. Sevilla 1987;71-74.
- 17.- Zapatero Gaviria A., Ruiz Galiana J., Bilbao Garay J., Villanueva Sánchez J.: "Varón de 60 años con síndrome constitucional, dolor abdominal e insuficiencia cardíaca (sesión clínica cerrada)". *Rev Clin Esp*, 1999;199:310-20.
- 18.- Espinosa MD, Gila A, Medina T, Alché F, Muñoz J, García A. Et al. Enfermedad de Whipple de presentación inusual (resumen). XXX Reunión de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva. *Rev Andal Pat Digest* 1999, 22 (número extraordinario):121-122(s).
- 19.- Finelli PF, McEntee WJ, Lessel S, Morgan TF, Copetto J. Whipple's disease with predominantly neuro-ophthalmic manifestations. *Ann Neurol* 1977;1:247-52.
- 20.- Gerard A, Sarrot-Reynaud F, Liozon E, Cathebras P, Besson G, Robin C et al. Neurologic presentation of Whipple disease. Report of 12 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:443-57.
- 21.- Ojeda E., Redondo J., Lapaza J., Ruiz I., Alzate LF.: Enfermedad de Whipple: manifestaciones neurológicas y revisión de los casos publicados en la literatura nacional. *Rev Clin Esp* 1988;183:365-67.
- 22.- Ortiz Cansado A., Márquez Velásquez L., Maciá Botejara E., Marín Antúnez A., Cordero Torres R, Solana Lara M: "Varón con demencia de aparición brusca asociada a diarrea de larga evolución, como manifestaciones de la enfermedad de Whipple. *Gastroenterol Hepatol* 1995;18:369-71.
- 23.- Antón Botella F., Yangüela Terroba JM., Simón Marco M.A., Ruiz Valverde A., Olagaray Ibáñez J.L.: "Enfermedad de Whipple con afectación gástrica y duodenal. Un nuevo caso". *Rev Esp Enf Digest* 1991; 79:143-46.
- 24.- Lanzas MG., Acha V., Burusco MJ., Tiberio G.: "Síndrome tóxico y mialgias como manifestación de una enfermedad de Whipple". *An Med Interna (Madrid)* 1991;8:625-26.
- 25.- Singer R. Diagnosis and treatment of Whipple's disease. *Drugs* 1998;55:699-704.
- 26.- Dauga C., Miras I., Grimont PA. Strategy for detection and identification of bacteria based on 16S rRNA genes in suspected cases of Whipple's disease. *J Med Microbiol* 1997;46:340-47.
- 27.- Müller C., Petermann D., Stain C., Riemer H., Vogelsang H., Schnider P., Zeiler K., Wrba F. Whipple's disease: comparison of histology with diagnosis based in polymerase reaction in four consecutive cases. *Gut* 1997; 40:425-27.
- 28.- Gross M., Jung C., Zoller WG. Detection of tropheryma whipplei DNA (Whipple's disease) in faeces. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:70-72.
- 29.- Alba D., Molina F., Vázquez J.J. Manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Whipple. *An Med Intern (Madrid)* 1995;12:508-12.
- 30.- Marth T., Neurath M., Cuccherini BA, Strober W. Defects of monocyte interleukin-12 production and humoral immunity in Whipple's disease. *Gastroenterology* 1997;113:442-48.
- 31.- Schneider T., Stallmach A., von Herbay A., Marth T., Strober W., Zeitz M. Treatment of refractory Whipple disease with Interferon-gamma. *Ann Intern Med* 1998; 129:875-77.

ODONTOLOGÍA



SALA DE ODONTOLOGIA

Los gabinetes odontológicos de los Dres. Silva, Polo, Chacartegui, etc... con todo su instrumental exploratorio, extractivo, radiológico y de diversos materiales de prótesis, forman una de las salas más visitadas por los alumnos de Odontología, donde destaca el conjunto de prótesis dentales en materiales nobles, donado por el Dr. Polo al cumplir 90 años.

Los focos, luces, espejos, tornos mecánicos, se suman a las mesas y sillones de la década de los 20, así como vitrinas metálicas, forceps de extracción, jeringas metálicas de anestesia, alicates, botadores de raíces, sondas de exploración, tijeras para metal, estufa de desinfección de rayos ultravioletas, muestrario de colores, bisturíes, negatoscopio, portaamalgamas, etc.

MUSEO VASCO DE HISTORIA DE LA MEDICINA Y DE LA CIENCIA “Jose Luis Goti” MEDIKUNTZA ETA ZIENTZIA HISTORIAREN EUSKAL MUSEOA

Universidad del País Vasco / *Euskal Herriko Unibertsitatea*

Leioa. Bizkaia. España UE.

Tel.: 946 012 790.

De lunes a viernes de 11,00 a 14,00 h.

Cerrado en agosto.