

**VARÓN DE 53 AÑOS CON  
SÍNDROME CONSTITUCIONAL,  
POLIARTRALGIAS,  
LINFADENOPATIAS  
INTRABDOMINALES, DEPRESIÓN Y  
ALTERACIÓN MENTAL PROGRESIVA**

Sesión Clínica en red SADEMI

20 Mayo 2015

Manuel Castillo Hernández  
Complejo Hospitalario de Jaén

## Antecedentes personales

- **Diabetes mellitus 2** desde hace 18 años, **Dislipemia mixta** e **Hipertensión arterial**
- **Enfermedad renal crónica G 3** (nefroangioesclerosis y/o Diabetes y/o toxicidad por analgésicos por dolor osteoarticular)
- **Cardiopatía isquémica:** IAM lateral (2009)
  - Coronariografía: enfermedad 3 vasos, *stents* de DA y circunfleja. FEVI basal 49%
- Hipogonadismo hipogonadotrópico, RM silla turca normal (2012)
- Discopatía degenerativa L4-L5, L5-S1

## Antecedentes personales

### Tratamiento actual

- Insulina Detemir (8 unidades/día)
- Linagliptina 5 mg/día
- AAS 100 mg/día
- Clopidogrel 75 mg/día
- Carvedilol 6.25 mg/12 horas
- Atorvastatina 80 mg/día
- Enalapril 5 mg/12 horas
- Pantoprazol 40 mg/día
- Lormetazepam 2 mg/día
- Venlafaxina 75 mg/día
- Terapia androgénica

## Resumen de historia

Desde hace **3 años** revisiones por **Reumatología**

- **Artralgias erráticas de grandes articulaciones:** hombros, caderas y rodillas; cervicalgia y lumbalgia; *ritmo inflamatorio*
- Episodio de **artritis** de rodilla derecha
- Dolor y parestesias de antebrazo y mano derechos; ENG: signos ligeros del **canal carpiano**
- Consumo elevado de analgésicos y AINEs
- Pruebas biológicas y radiológicas negativas/no concluyentes

**Juicio clínico:** Osteoporosis del varón (Densitometría), acuñaamientos dorsales, Artropatía degenerativa, Discopatía y Meniscopatía de rodilla derecha

## Resumen de historia

Derivado a consulta de **Medicina Interna** para evaluación por añadirse al dolor osteoarticular, desde hacía **15 meses**:

- Astenia, cansancio fácil, apetito conservado y **pérdida** de hasta **11 Kg de peso** al inicio con estabilización posterior
- Episodios de **sudoración** con **tiritona** sin termometrar
- **Diarrea** ocasional con malestar abdominal, autolimitados, sin emisión de sangre, *por la que no consultó*
- **Ronquera** ocasional
- Más reciente, **tristeza**, tendencia al llanto, **lentitud psicomotora**, con repetición de conductas “como si olvidara lo que acababa de hacer”. Remitido a Salud Mental que inició Venlafaxina

## Resumen de historia

### Examen físico

- Mediana **afectación del estado general**, constantes normales, coloración mucocutánea normal
- **Pérdida ponderal** de 4 Kg en mes previo (79.5 a 75.5 Kg)
- Examen neurológico normal
- No bocio ni adenopatías axilares u otras periféricas
- Auscultación cardiaca y respiratoria normal
- Abdomen normal sin visceromegalias
- Extremidades normales

## Resumen de historia

### Datos complementarios

- Hemograma, análisis de orina, perfil químico sanguíneo completo normales, excepto **creatinina 1.6 mg/dl** y **fosfatasa alcalina 133 U/l** (34-104)
- Cortisol basal, T4 libre, TSH, normales
- Acido fólico, vitamina B12, ferritina, normales
- Proteinograma: **albúmina 3.1 g/dl**, **gammaglobulina 2.02 g/dl policlonal**
- AFP, CEA, CA 15.3, CA 19.9, beta HCG, PSA, normales **CA 125 98 U/l** (0-37). **Beta 2 microglobulina 3.2 mg/l** (0.8-2.4)
- **PCR 48 mg/l**

## Resumen de historia

### Datos complementarios

#### Autoinmunidad

- **ANA positivo 1/160**  
patrón moteado  
anti DNA (-), anti ENA (-)
- ANCA (-)
- Factor reumatoide normal
- Complemento normal
  
- ECA normal

#### Serologías

- Brucella, Salmonella, Borrelia, Coxiella, clamidias, rickettsias, Toxoplasma, Lúes, VEB, CMV, VIH, VHB, VHC, **negativas o no significativas**
- Mantoux negativo



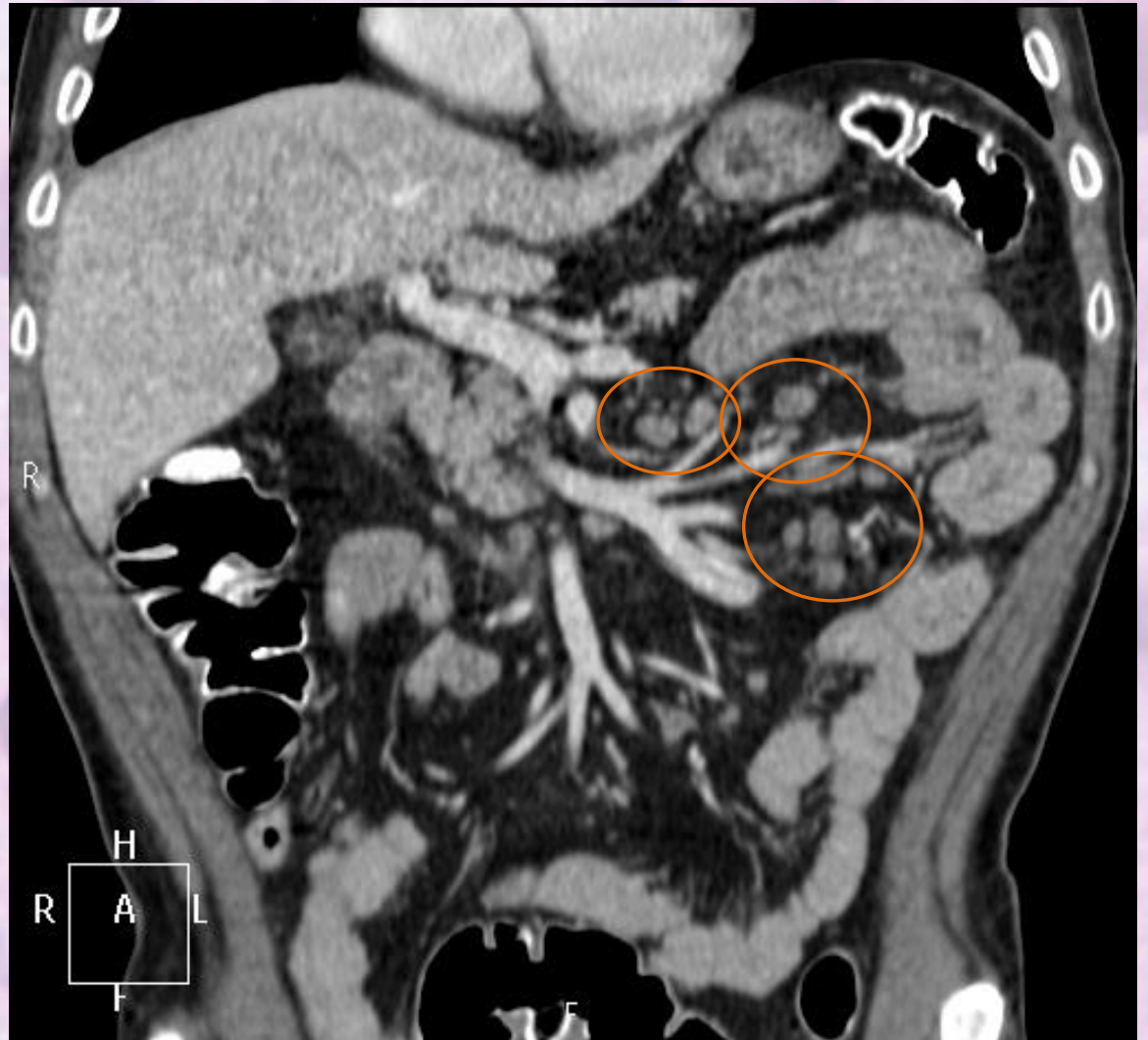
## Resumen de historia Datos complementarios

### TAC DE TÓRAX, ABDOMEN Y PELVIS con contraste iv:

- **Adenopatías axilares** bilaterales inferiores a 1 centímetro
- Numerosas **imágenes adenopáticas mesentéricas, retroperitoneales**, algunas de ellas superiores a 1 cm entre aorta y cava; y a nivel de cadenas **iliacas** sobre todo en lado derecho; y **retrocrurales**
- No alteraciones pleurales ni de parénquima pulmonar ni tampoco hallazgos significativos en el peritoneo ni en las vísceras intra o retroperitoneales

## TC abdomen con contraste iv

Presencia de adenopatías  
intrabdominales



## TC abdomen con contraste iv

Adenopatías mesentéricas  
y retroperitoneales



## Resumen de historia

Se solicitó a Servicio de Cirugía **exéresis ganglionar para estudio anatomopatológico y microbiológico**

Se evaluó el caso en el Comité de tumores (Cirugía laparoscópica), que consideró preferible el seguimiento clínico estrecho del paciente incluyendo realización de TAC pasados 3 meses

## Resumen de historia

Se consideró una actitud expectante, citándole 3 meses después y en tanto fue cursada una **consulta a Neurología** para evaluación de los síntomas neurológicos referidos (tristeza, inhibición y lentitud psicomotriz, olvidos con repetición de conductas,...)

Se sospechó un **cuadro frontal y rígido-acinético** de base y se solicitó una RM craneal y un SPECT

Sin embargo, **el paciente ingresó de urgencia en el Servicio de Neurología** del Hospital antes de realizarse dichas pruebas por agravamiento de los síntomas

## Ingreso. Anamnesis

- Según familiar, había iniciado **5 meses antes** de forma insidiosa apatía, falta de iniciativa, algunos olvidos e inhibición en su conducta. Le notaban escaso lenguaje, torpeza para comer y ronquera frecuente, en ausencia de temblor, trastorno manifiesto de la marcha, alucinaciones o alteración de esfínteres
- No historia familiar de demencia. Una hermana portadora de enfermedad psiquiátrica y sospecha de enfermedad neurológica

## Ingreso. Exploración física (1)

- Delgado, afectación franca del estado general, postrado en cama, muy triste, respondía de forma escueta y apenas mostraba discurso, aunque coherente
- Afebril, a su ingreso TA 100/50 mmHg, palidez cutánea, consciente, orientado, buen nivel de conciencia, impresionaba cierta bradipsiquia
- No signos meníngeos
- No limitación de la mirada, movimientos sacádicos normales
- Lenguaje escaso sin disartria
- No déficits campimétricos

## Ingreso. Exploración física (2)

- No paresia facial ni de nervios craneales bajos
- Balance muscular segmentario normal
- Sensibilidades conservadas
- Reflejos osteotendinosos presentes y simétricos sin aumento de área reflexógena, cutáneoplantares flexores
- **Facies no hipomímica. No bradicinesia ni rigidez claras, marcha con escaso braceo bilateral**
- **No reflejos de liberación frontal** (no grasping ni chupeteo ni palmomentoniano)



## Ingreso. Datos complementarios (1)

- Hemograma: **hemoglobina 9.8 g/dl, hematocrito 31.1%** con valores globulares normales, **leucocitos 12410/ul (88% pn, linfocitos 730/ul)**, plaquetas 363000/ul
- Bioquímica sanguínea incluyendo urea, creatinina, ácido úrico, lípidos, CK, bilirrubina, GOT, GPT, GGT, LDH, sodio, potasio, calcio, ferritina, troponina, normal. **Fosfatasa alcalina 113 U/l (34-104)**
- **B12 126 pg/ml (180-914), Fólico 3 ng/ml (3.1-20), vitamina D 8.1 ng/ml (12-54)**
- **PCR 75.8 mg/l, VSG 110 mm/hora**
- Protrombina 97.1%, cefalina 31.7 segundos, fibrinógeno 5.5 g/l (2-4), **dímero D 3.5 mg/l (0.5-1)**
- Proteinograma: **albúmina 2.7 g/dl, gammaglobulina 2.35 g/dl (policlonal)**, Ig G 1850 mg/dl (700-1600), IgA 599 mg/dl (70-400) e IgM 25 mg/dl (40-230)

## Ingreso. Datos complementarios (2)

- **ANA 1/160 moteado**; anti DNA, anti ENA (Smith, RNP, SS-A, SS-B), Complementos C3, C4 y Factor reumatoide, normales
- **ANCA positivo (patrón perinuclear atípico)**, anti-MPO (p-ANCA) 0.10 U/ml (normal < 5), anti-PR3 (c-ANCA) 0.10 U/ml (normal < 5)
- Ac antitransglutaminasa negativo
- Enzima convertora de angiotensina 47 U/l (8-52)
- AFP, CEA, CA 15.3, CA 19.9, PSA, beta-HCG, normales. **CA 125 107.7 U/ml (0-37)**
- **Beta-2 microglobulina 7.3 mg/l (0.8-2.4)**

## Ingreso. Datos complementarios (3)

- **RM craneal sin y con contraste iv:** imágenes milimétricas en hemisferio cerebeloso izquierdo, hiperintensas en T2, sin captación de contraste ni restricción a la difusión, de dudoso significado, inespecíficas; **tronco y encéfalo sin lesiones ni captaciones patológicas**
- **EEG** basal **sin anomalías**
- **SPECT** (Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón único) con FP-CIT [*trazador* fluoropropil-2 b-carbometoxi-3 b-(4-Iodofenil) nortropano] **no mostró captaciones significativas compatibles con alteración del sistema nigroestriado**

## Ingreso. Datos complementarios (4)

- Se solicitó nuevo **TAC TORÁCICO Y ABDOMINAL con contraste iv** que objetivó, como datos positivos, **adenopatías mesentéricas, retroperitoneales y retrocraurales con incremento en número y tamaño** en relación al primer TAC realizado, además de estenosis corta a nivel de recto quizás por espasmo del mismo
- **Colonoscopia** sin alteraciones hasta ciego

## TC abdomen con contraste iv

Presencia de adenopatías  
intrabdominales



**TC abdomen  
con contraste iv**

Adenopatías mesentéricas  
y retroperitoneales





## TC abdomen con contraste iv

Múltiples adenopatías  
mesentéricas y  
retroperitoneales de  
tamaño significativo



## TC abdomen con contraste iv

Múltiples adenopatías  
mesentéricas y  
retroperitoneales de  
tamaño significativo



## Ingreso. Interconsultas

- Se consultó a **ORL** que tras exploración incluyendo **fibroscopia, no encontró causa de la ronquera** del paciente, aconsejando observación y terapia sintomática
- Se consultó a **Psiquiatría**: “ (...) presenta un **síndrome depresivo** reactivo a diversos estresores de salud y económicos. Predomina la inhibición y el bloqueo psicomotor mayores de lo que cabría esperar por la sintomatología depresiva. Ha perdido habilidades como conducir... En resumen presenta **sintomatología atípica que hace sospechar organicidad** (...)”

## Ingreso. Evolución (1)

- Ante la normalidad de las pruebas específicas neurológicas se consultó y fue transferido a **Medicina Interna**
- **Conclusión Informe de Neurología:** “síndrome constitucional y adenopatías intrabdominales, sospecha de neoplasia. Se descarta cuadro frontal y rígido-acinético de base (valoración previa). Cuadro de inhibición y apatía en el contexto de síndrome depresivo evaluado por Psiquiatría”

## Ingreso. Evolución (2)

- Persistían la **poliartralgia y la disfonía** y presentó nuevo **episodio diarreico**
- No expresó cefalea en ningún momento y el examen general y neurológico no ofreció cambios en los días siguientes a su ingreso salvo ***episodios (referidos por familiar) de movimientos involuntarios en los ojos y en la boca, con dudosa desconexión del medio mientras duraban los movimientos***
- Inició febrícula, se constató **hipotensión arterial mantenida** (TAS 80-100 mmHg) **no sintomática**, sin signos de mala perfusión periférica, sin respuesta a infusión de suero salino

## Ingreso. Evolución (3)

- **Leucocitosis 11500/ul, (88% pn), PCR 112.5 mg/l y procalcitonina 0.24 ng/ml (< 0.5)**
- **Hemocultivos** con aislado (1 de 2) de ***Enterobacter cloacae***. Radiografía de tórax y urocultivo normales
- Se inició **Imipenem** iv. con desaparición de la febrícula, para reaparecer esporádicamente algunos días después de completada una tanda de 7 días del antibiótico

## Ingreso. Evolución (4)

- Se planeó una **Laparoscopia** sin demora ante el grave deterioro clínico del paciente.
- Evaluado por Anestesia, que a su vez requirió la consulta de Cardiología por el alto riesgo cardiovascular del paciente en doble antiagregación, e iba a procederse a la cirugía.
- **Se decidió esperar no obstante, el resultado de una prueba realizada.**

# Diagnóstico diferencial

## Resumen

Paciente de 53 años, portador de DM 2, HTA y Cardiopatía isquémica con síntomas de largo curso (> 1 año) no explicados:

- síntomas constitucionales, **pérdida ponderal** progresiva
- **probable febrícula recurrente** irregular sin foco (no termometrada)
- **artralgias** y ocasional **artritis migratorias** persistentes, de predominio en grandes articulaciones
- episodios de **malestar abdominal y diarrea** recurrentes
- **disfonía**
- **depresión, apatía, inhibición psicomotora** progresivas

## Diagnóstico diferencial. Poliartritis migratoria

- Fiebre reumática: *sin criterios de Jones*
- Enfermedad de Lyme: *serología negativa*
- Virus: Parvovirus B19, VHB, VHC, VIH, Herpes virus (CMV, VEB): *clínica, serologías negativas*
- **Lupus eritematoso sistémico:** *criterios LES*
- Policondritis recurrente: *ausencia condritis auricular*
- **Enfermedad de Whipple**
- Sarcoidosis: *ausencia de adenopatías intratorácicas*
- Reumatismo palindrómico: *clínica*
- Endocarditis bacteriana: *clínica, evolución*

## Diagnóstico diferencial. Artritis enteropáticas

- Artritis asociadas a Enfermedad inflamatoria intestinal:  
¿ileon terminal?, no síntomas SNC
- Artritis reactiva: ¿HLA B27?, no síntomas SNC
  - *Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter*
  - *Parásitos: Strongyloides, Taenia, Giardia, Endolimax, Dracunculus, Necator*
- Enfermedad de Whipple
- Celiaquía: *ac antitransglutaminasa negativo*
- Enfermedad de Behçet: *ausencia de aftas, clínica*
- Colitis colágena: *¿biopsias del colon?, no síntomas SNC*
- Cirugía de bypass intestinal
- Colitis pseudomembranosa (raro): *evolución, ¿estudio microbiológico heces?, no síntomas SNC*



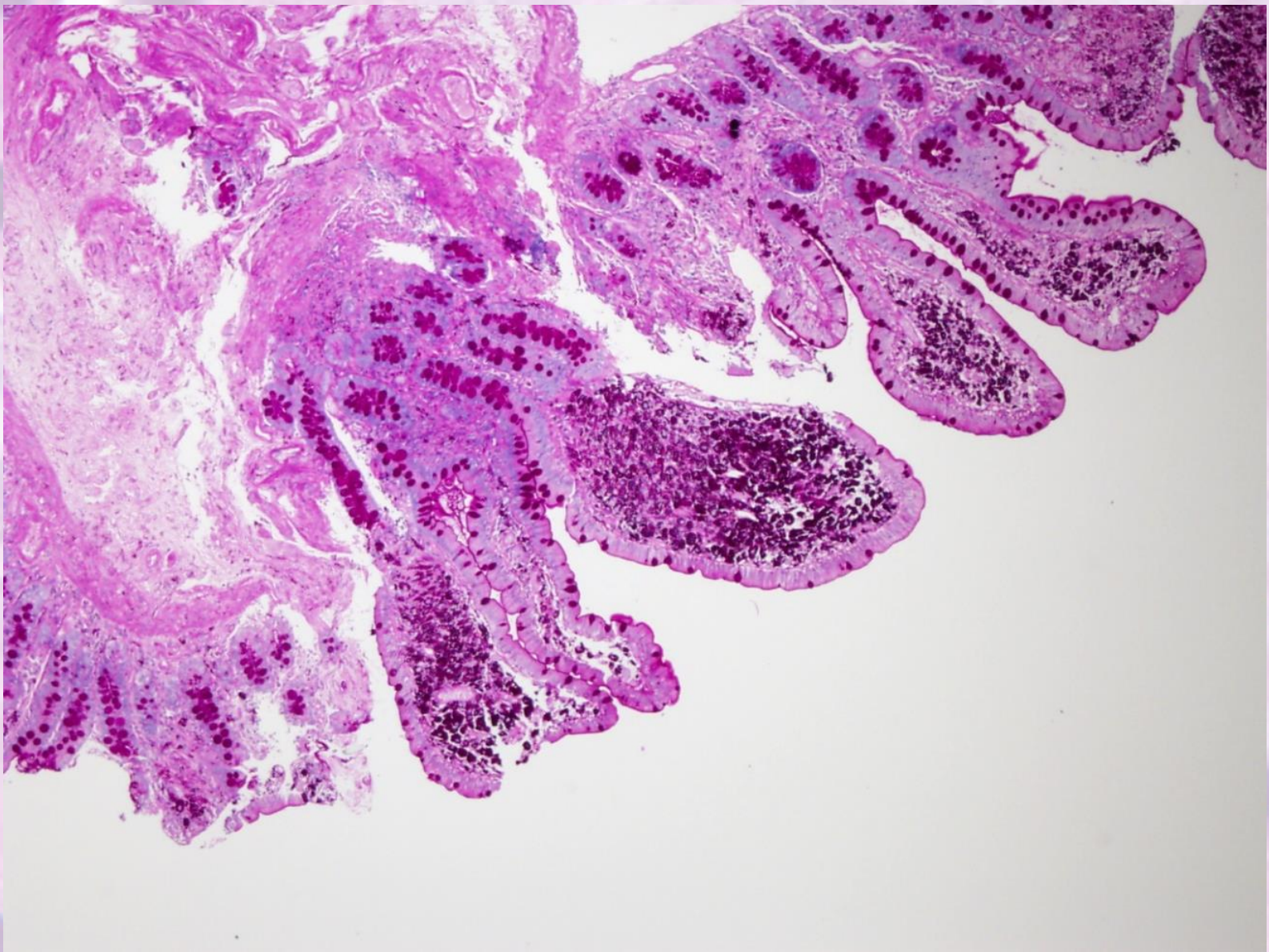
# Diagnóstico diferencial

## Disfunción cognitiva/Demencias

- **Demencias neurodegenerativas primarias:** Alzheimer, cuerpos de Lewy, degeneración frontotemporal, Huntington, PSP, Parkinson
- **Demencias secundarias:**
  - Vascular: isquémica, hipóxica-isquémica, hemorrágica
  - Endocrino-metabólico: hipoglucemia, hipotiroidismo, degeneración hepatolenticular, diálisis, porfiria
  - Carencial: B12, niacina, tiamina
  - Tóxica: alcohol, CO, plomo, bismuto
  - Síndrome paraneoplásico**
  - Infecciones:** lúes, criptococo, cisticercosis, VIH, papovavirus (LMP), Whipple, priones
  - Conectivopatías y vasculitis**
  - Psiquiátricas: **depresión** (pseudodemencia), enfermedades crónicas
  - Procesos expansivos intracraneales; enfermedad desmielinizante, traumatismos craneales, epilepsia, postradioterapia

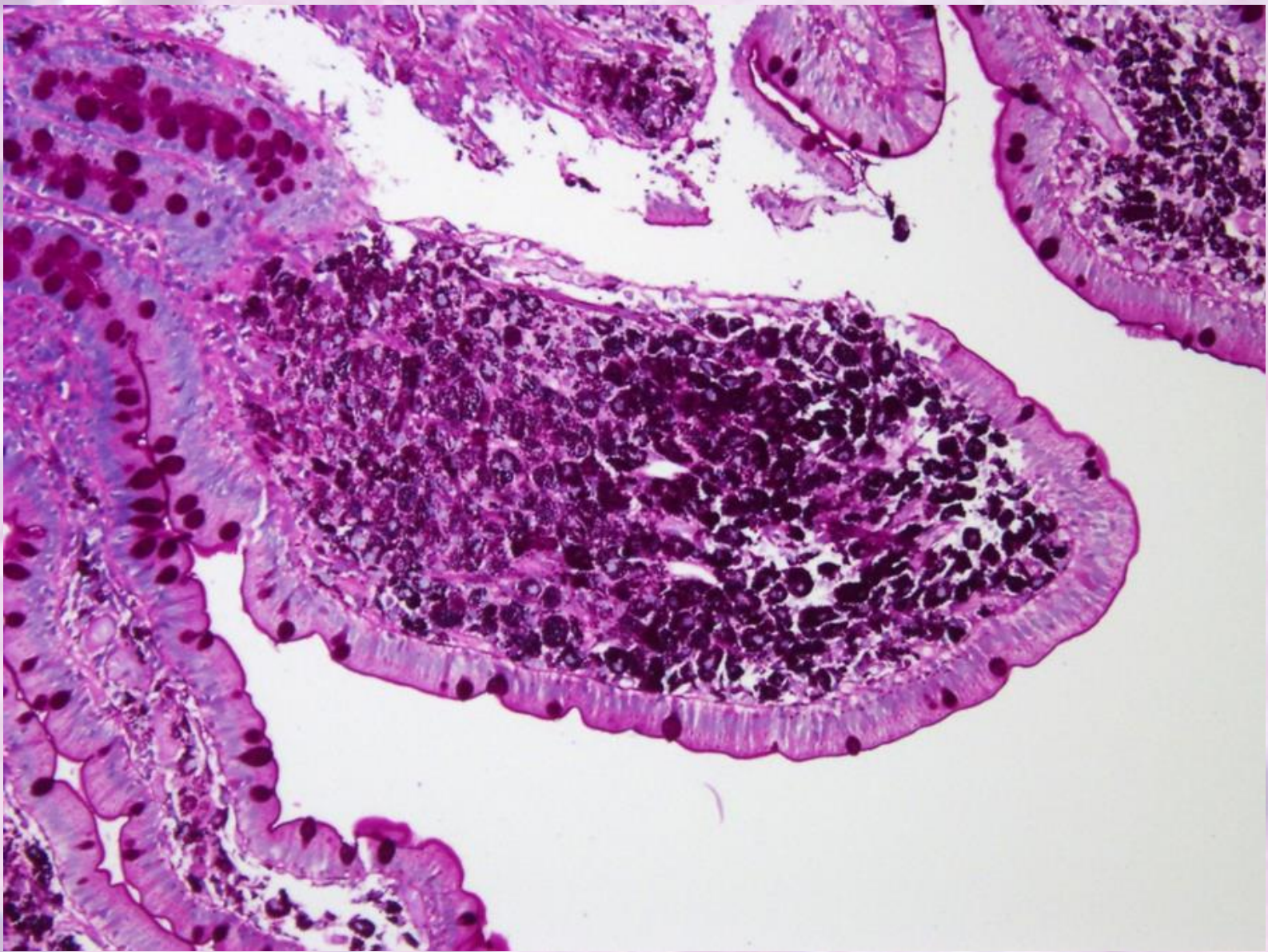
## Prueba diagnóstica

Se realizó Endoscopia digestiva alta para **biopsia duodenal**, informándose “mucosa antral eritematosa y mucosa duodenal de aspecto atigrado (biopsias)”



**Mucosa duodenal: epitelio con vellosidades y lámina propia**

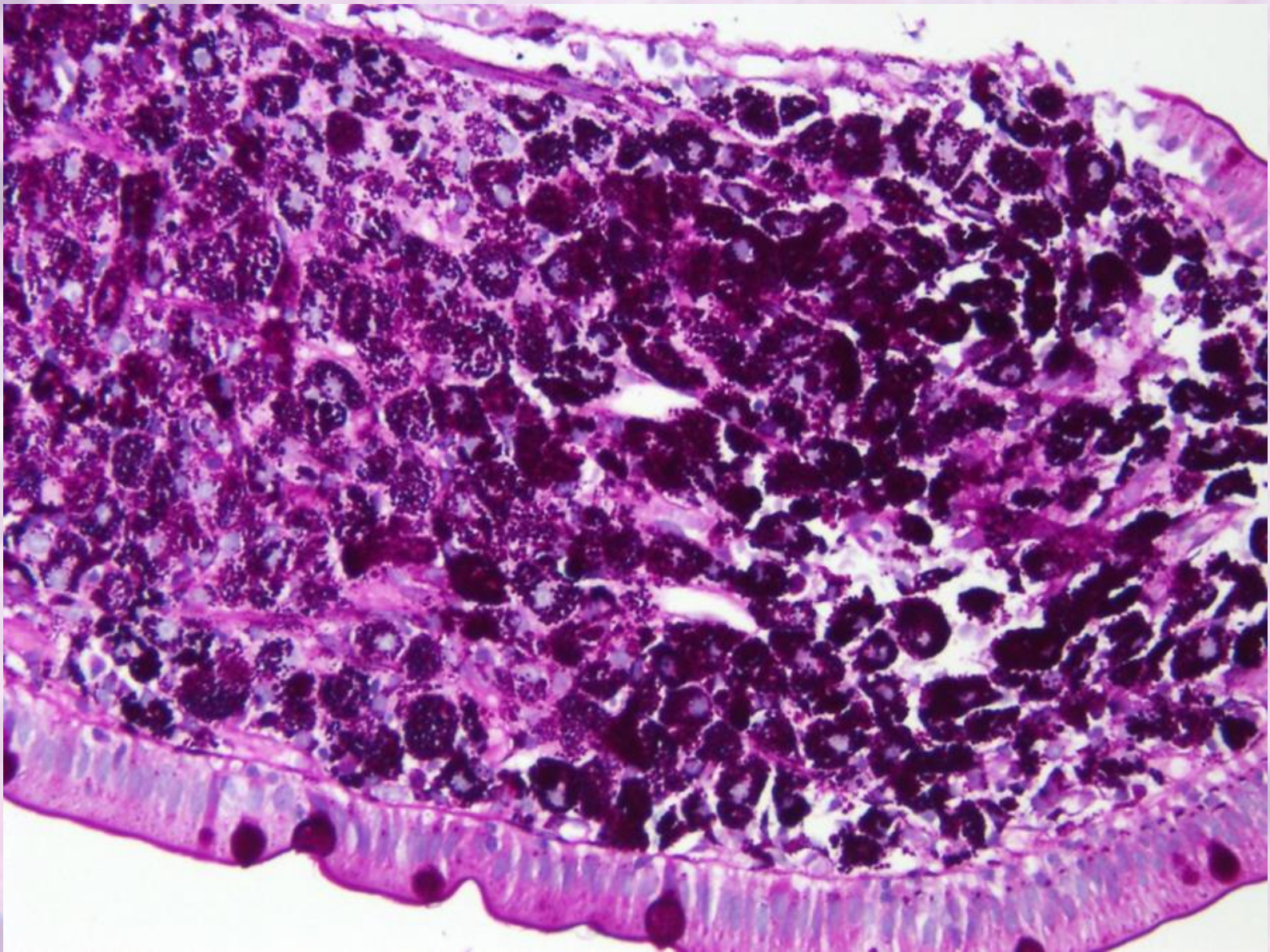
Tinción PAS positiva intensa de lámina propia. -Biopsia duodenal de MCF-



**Mucosa duodenal: epitelio con vellosidades y lámina propia**

Tinción PAS positiva intensa de lámina propia.

No se observa atrofia vellositaria . -Biopsia duodenal de MCF-



## **Mucosa duodenal: epitelio con vellosidades y lámina propia**

Detalle de lámina propia con histiocitos macrófagos globulosos abundantes PAS positivos.

-Biopsia duodenal de MCF-

## **Informe anatomopatológico**

**“ Lámina propia de mucosa duodenal ocupada por macrófagos PAS positivos: característica de ENFERMEDAD DE WHIPPLE ”**

## Enfermedad de Whipple (EW): historia

### **Georges Hoyt Whipple**

(1878-1976; Nobel 1934)

describió en 1907 un  
médico de 36 años con

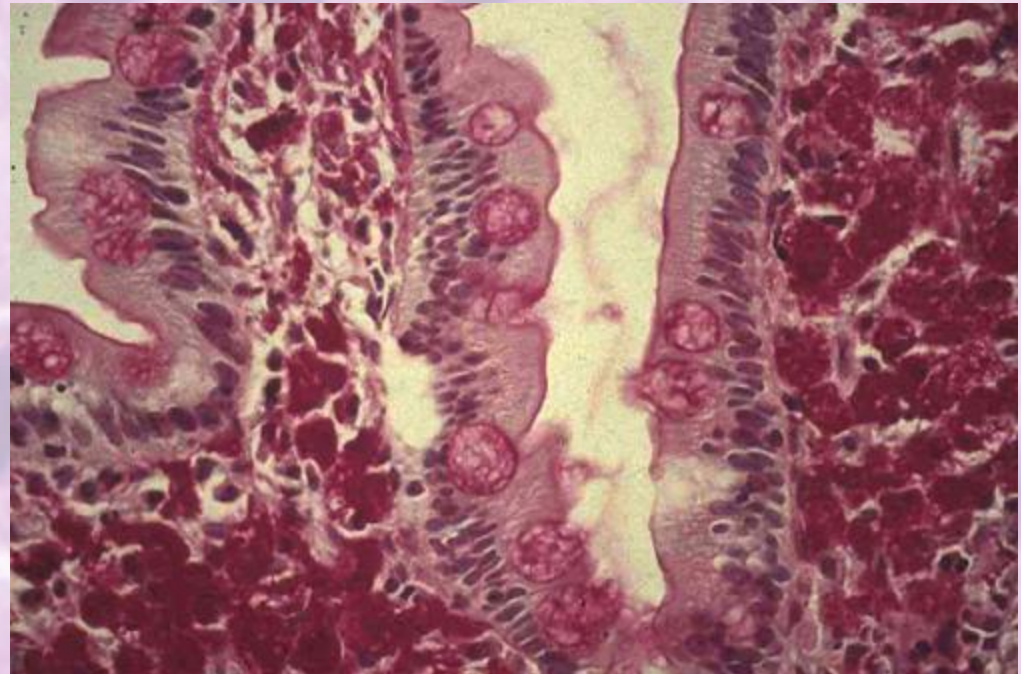
*“pérdida gradual de peso y  
fuerza, heces de grasa  
neutra y ácidos grasos,  
signos abdominales  
indefinidos y una artritis  
múltiple peculiar”*



## EW: historia

En 1949, se asumió una condición *sine qua non* para su diagnóstico:

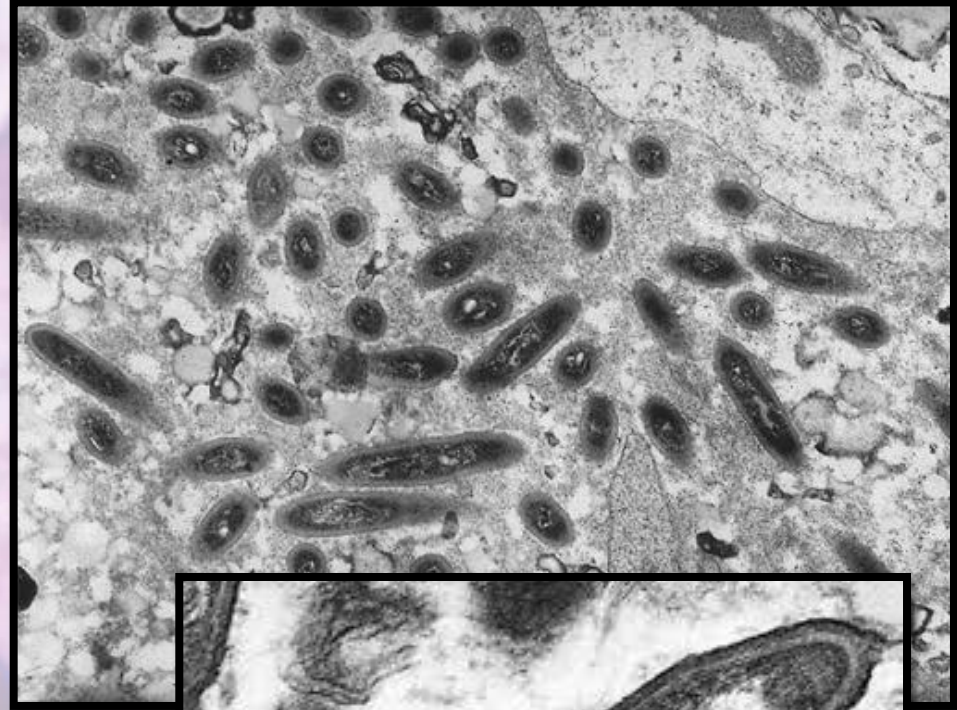
**la acumulación de macrófagos en la lámina propia de mucosa intestinal con material PAS positivo intenso**





## EW: historia

- **Tropheryma whipplei** (trophe= nutriente, eryma= barrera), identificado en **1991** por **PCR** en tejido duodenal. Cultivo celular en **2000**.
- **Bacilo grampositivo** del género **actinomyces**, no ácido-alcohol-resistente, PAS positivo, membrana plasmática trilamelar
- **Escasa virulencia, gran infecciosidad, gran difusión tisular**



T. whipplei. Microscopía electrónica

# Enfermedad de Whipple

## *4 manifestaciones clínicas cardinales*

- Artralgias
- Pérdida de peso progresiva, hasta síndrome consuntivo.
- Diarrea, características variables, hasta malabsorción grave.
- Dolor abdominal

## **EW: síndrome clínicos**

- Poliartropatía característicamente migratoria
  - Diarrea malabsortiva
  - Fiebre de origen desconocido
  - Enfermedad SNC progresiva con mioclonias, oftalmoplejía y disfunción cognitiva
  - Linfadenopatía generalizada
  - Serositis crónica
- Datos biológicos: Anemia, linfopenia, ferropenia, déficit B12, hipoalbuminemia, otros datos malabsorción

## **EW: sintomatología**

En una serie de 52 pacientes (1), la frecuencia de alteraciones antes del diagnóstico fue:

- **articulares 67%: 55% artralgias y 45% artritis**
- **gastrointestinales 15%**
- **sistémicas 14%**
- **SNC 4%**

*Los síntomas articulares precedieron al diagnóstico de enfermedad de Whipple en una media de 6 años*

(1) 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.

## **EW: manifestaciones articulares**

- Más frecuente **artralgias migratorias de grandes articulaciones**
- Menos frecuente, oligoartritis o poliartritis no deformantes, típicamente migratorias y crónicas
- Preceden a otros síntomas durante años

## **EW: manifestaciones digestivas**

- Malestar o dolor abdominal, diarrea y pérdida ponderal progresiva evolucionan hasta un síndrome consuntivo, mediado por malabsorción (hipoalbuminemia, ferropenia, vitamina D, deficiencia de B12, hipoprotrombinemia, etc.)
- Hallazgos tardíos sin tratamiento incluyen distensión abdominal debida a ascitis o adenopatía masiva

## **EW: manifestaciones generales**

Menos comunes son:

- Fiebre
- Hiperpigmentación cutánea: producción de ACTH y MSH secundaria a insuficiencia adrenal inducida por *Tropheryma whipplei*

## EW: manifestaciones neurológicas (1)

- Disfunción cognitiva (hallazgo más común)
- Oftalmoplejía supranuclear, nistagmo y mioclonias, en estadios tardíos -21% en una serie- (1)
- Hallazgo **patognomónico** de afectación del SNC:  
***Miorritmia oculomasticatoria***: movimientos rítmicos continuos convergentes de los ojos con contracciones de los músculos masticatorios

(1) 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





Shirley H. Wray, M.D., Ph.D., FRCP  
Professor of Neurology  
Director, Neurovisual Disorders  
Harvard Medical School  
Massachusetts General Hospital



Miorritmia oculomasticatoria. Enfermedad de Whipple

## EW: manifestaciones neurológicas (2)

- Menos frecuentes: Ataxia cerebelosa, neuropatía periférica, crisis, enfermedad de neurona motora superior, disfunción hipotalámica (SIADH, **¿hipogonadismo?**)
- EW cerebral primaria. 2 formas clínicas (1)
  - síntomas y signos neurológicos múltiples asociados a múltiples lesiones en TAC y RM
  - déficit focal por masa o lesión única

(1) Panegyres PK, Edis R, Beaman M, Fallon M. Primary Whipple's disease of the brain: characterization of the clinical syndrome and molecular diagnosis. QJM 2006; 99:609.

## **EW: otras manifestaciones**

- Cardiacas: pericarditis, miocarditis, endocarditis cultivo negativo
- Parénquima pulmonar, derrame pleural
- Uveitis
- Enfermedad mucocutánea
- Púrpura no trombocitopénica
- Infección de prótesis articulares

## **EW: diagnóstico**

- La Biopsia intestinal (duodenal), test diagnóstico de elección: **macrófagos espumosos PAS positivos en lámina propia intestinal, puede asociar atrofia vellositaria**
- PCR de Tropheryma de la biopsia en diagnósticos dudosos (laboratorios especializados)
- Si biopsia intestinal no diagnóstica, PCR de LCR, cerebro, adenopatía, válvula cardiaca o hígado
- PCR de saliva y heces: *screening* no invasivo (investigadores franceses)

## EW: tratamiento

- Uniformemente fatal antes de antibióticos
- Cloramfenicol, Tetraciclinas, mayor tasa de recaídas
- Elección: **Trimetoprim 160 mg-Sulfametoxazol 800 mg**, 2 veces al día durante **1 año**
- **SNC: Ceftriaxona 2 gramos iv/día o Penicilina G 24 MU iv/día, durante 1 mes, seguido de TMP-SMX 1 año**
- **Los hallazgos de biopsia pueden persistir meses y años después del tratamiento, lo cual resta valor al seguimiento endoscópico de los pacientes**

## Evolución del paciente

- Tratamiento con Ceftriaxona 2 gr/24 horas 1 mes + Cotrimoxazol 160/800 mg /12 horas 1 año
- Rápida mejoría ya desde la semana siguiente al inicio del tratamiento, hasta quedar asintomático
- No efectos colaterales del tratamiento
- Permanece asintomático meses después de concluído el tratamiento

## EW: recaídas

- 17 a 35% de pacientes
- Erradicación incompleta tras terapia inicial
- PCR Tropheryma positiva en la biopsia intestinal
- Tratamiento con Ceftriaxona 2 g/12 horas 4 semanas seguido de Doxiciclina 100 mg/12 horas o Cotrimoxazol 160/800 mg/12 horas 1 año

## Bibliografía

- Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's Disease. *N Engl J Med* 2007; 356:55-66
- Apstein M, Schneider T, Whipple´s disease. *UpToDate*, 2015
- Binder H.J. Enfermedad de Whipple, en “Harrison. Principios de Medicina Interna”. 18ª edición, 2012
- Lagier JC, Lepidi H, Raoult D, Fenollar F. Systemic *Tropheryma whippelii*: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89:337
- 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
- Panegyres PK, Edis R, Beaman M, Fallon M. Primary Whipple's disease of the brain: characterization of the clinical syndrome and molecular diagnosis. *QJM* 2006; 99:609
- Geissdörfer W, Moos V, Moter A, et al. High frequency of *Tropheryma whippelii* in culture-negative endocarditis. *J Clin Microbiol* 2012; 50:216





**Gracias**