

Enfermedad de Whipple: epidemiología, manifestaciones clínicas, bases genéticas, SIRI y abordaje diagnóstico terapéutico.

Carlos Akira Salazar Arao^{1*}, Juan Carlos Pastrana Bernal¹, Ana González Bustamante¹

¹ Estudiantes de la Escuela de Medicina, División de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac Querétaro.

* Correspondencia: carlos.salazararao@anahuac.mx

Abstract

Whipple disease is a chronic systemic infection caused by *Tropheryma whipplei*, characterized by its low incidence, heterogeneous clinical presentation, and prolonged diagnostic delay. The nonspecific nature of its initial manifestations frequently leads to misdiagnosis as rheumatologic, gastrointestinal, or neurological disorders, resulting in inappropriate immunosuppressive therapy that may accelerate disease progression. The aim of this literature review was to summarize current evidence on the epidemiology, pathogenesis, genetic background, clinical manifestations, diagnostic approaches, treatment, and immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) associated with Whipple disease. Current evidence highlights the interaction between *T. whipplei* and host immune susceptibility, emphasizing the role of inborn errors of immunity in disease development. In addition, the different clinical presentations, the diagnostic value of polymerase chain reaction (PCR), and the shift toward doxycycline plus hydroxychloroquine-based treatment regimens are discussed. The recognition and management of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) as a significant treatment-related complication are also reviewed. Whipple disease remains an important diagnostic challenge; therefore, maintaining a high index of clinical suspicion and incorporating advances in molecular diagnosis and therapeutic strategies are essential to reduce diagnostic delay, prevent complications, and improve patient outcomes.

Keywords: Whipple Disease; *Tropheryma whipplei*; Polymerase Chain Reaction; Molecular diagnosis; Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS).

Resumen

La enfermedad de Whipple es una infección sistémica crónica causada por *Tropheryma whipplei*, caracterizada por su baja incidencia, presentación clínica heterogénea y retraso diagnóstico prolongado. La similitud de sus manifestaciones iniciales con enfermedades reumatológicas, gastrointestinales y neurológicas favorece diagnósticos erróneos y el uso de tratamientos inmunosupresores que pueden acelerar la progresión de la enfermedad. El objetivo de esta revisión bibliográfica fue actualizar los aspectos más relevantes de la enfermedad de Whipple, incluyendo su epidemiología, patogénesis, bases genéticas, manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos, tratamiento y síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI). Se revisó la evidencia disponible sobre la interacción entre *T. whipplei* y la respuesta inmunológica del huésped, destacando el papel de los errores innatos de la inmunidad en el desarrollo de la enfermedad clínica. Asimismo, se describen las diferentes formas de presentación, las herramientas diagnósticas actuales, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y la evolución de las estrategias terapéuticas hacia esquemas con doxiciclina e hidroxiquina. Finalmente, se aborda el reconocimiento y manejo del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI) como una complicación relevante del tratamiento. La enfermedad de Whipple continúa representando un importante reto diagnóstico; por ello, mantener un alto índice de sospecha clínica e integrar los avances en el diagnóstico molecular y en el tratamiento son fundamentales para disminuir el retraso diagnóstico, prevenir complicaciones y mejorar el pronóstico de los pacientes.

Palabras clave: Enfermedad de Whipple; *Tropheryma whipplei*; Diagnóstico molecular; Reacción en Cadena de la Polimerasa; Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunitaria (SIRI).

1. Introducción

La enfermedad de Whipple (EW) es una infección sistémica crónica provocada por el bacilo Gram-positivo intracelular *Tropheryma whipplei* [1, 2]. Caracterizada por un retraso diagnóstico promedio de 6 a 8 años, suele confundirse inicialmente con patologías autoinmunes, principalmente artritis reumatoide, lo que lleva al uso inadecuado de inmunosupresores en más del 50 % de los casos y acelera la progresión del daño tisular [3, 4].

A pesar de la elevada prevalencia de portación asintomática y exposición ambiental al patógeno, la incidencia de la enfermedad clásica activa es de solo 1 a 3 casos por millón de habitantes al año [1, 5, 3]. Esta disparidad radica en la susceptibilidad genética del huésped, condicionada por errores innatos de la inmunidad, como mutaciones en *IRF4* o deficiencia de CD4, que alteran la respuesta inmunitaria Th1 celular [6, 7].

El abordaje terapéutico ha evolucionado hacia la combinación de doxiciclina e hidroxiclороquina para la enfermedad clásica, mientras que casos con afectación al sistema nervioso central requieren inducción intravenosa y trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) debido a su capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica [5, 8].

El objetivo de este trabajo es revisar la epidemiología, las manifestaciones clínicas, las bases genéticas, el abordaje diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Whipple, así como el reconocimiento y manejo del SI-Rl.

2. Epidemiología y rutas de transmisión

La enfermedad de Whipple es una infección multisistémica con una incidencia global de 1 a 3 casos por 1,000,000 de habitantes al año [3]. Históricamente, la enfermedad se ha descrito con predominio en varones caucásicos de mediana edad, con relación 8:1 y edad media 55 años [1, 2], análisis recientes muestran una distribución equilibrada entre sexos y un aumento en mayores de 65 años [3].

Existe una discordancia entre la exposición a *Tropheryma whipplei* y el desarrollo de la enfermedad [1, 5]. Como comensal y saprófito ambiental [2], su portación asintomática en heces en la población general va del 2 % al 11 % [1, 5], pero asciende al 12 %–26 % en trabajadores de aguas residuales o personas en situación de calle, y hasta el 75 % en niños rurales de Senegal [1, 5]. La transmisión es fecal-oral u oral-oral, y solo una pequeña fracción de expuestos desarrolla la infección crónica [6, 3].

3. Patogénesis y bases genéticas

El desarrollo de la enfermedad depende de una susceptibilidad inmunológica individual permanente [1, 6]. *T. whipplei* es un bacilo Gram-positivo parásito intracelular obligado que prolifera en el ambiente ácido de los fagolisosomas de los macrófagos [1, 2].

Se asocia significativamente a los alelos *HLA-DRB1*13* y *HLA-DQB1*06* [7, 8]. Errores innatos de la inmunidad, como la haploinsuficiencia autosómica dominante del gen *IRF4*, la cual altera negativamente la respuesta celular de los macrófagos ante el patógeno [6], o la deficiencia autosómica recesiva del receptor CD4, alteran la respuesta mieloide y confieren susceptibilidad al patógeno [6].

La EW induce un estado de tolerancia inmunológica [1, 7]. Los macrófagos tisulares fagocitan la bacteria pero no la erradican por una inhibición de la maduración del fagosoma [1, 2], secundaria a una respuesta Th1 intracelular ineficaz con baja producción de IL-12 e interferón gamma [7, 2]. La respuesta se desvía hacia un perfil Th2 y regulador mediante IL-4, IL-10, y el factor de crecimiento transformante beta, promoviendo la polarización de macrófagos al fenotipo antiinflamatorio M2 incapaz de generar estallido oxidativo [1, 7].

Finalmente, la bacteria induce secreción de IL-16, estimulando la apoptosis del macrófago y liberando bacilos a la circulación linfática y sanguínea [1, 7, 2].

4. Manifestaciones clínicas y subtipos

La EW es un trastorno multisistémico heterogéneo que se clasifica en cuatro subtipos según su patrón de afectación [5, 3, 8]:

- **Infección aguda:** La primera exposición al patógeno y suele ser autolimitada. Se presenta como gastroenteritis, neumonía, bacteriemia o episodios febriles aislados, predominantemente en niños o personas inmunocomprometidas [5].
- **Enfermedad de Whipple clásica:** La forma más frecuente y diagnosticada. Se caracteriza por un curso bifásico: una fase prodrómica reumatológica prolongada y posterior una fase de estado con afección gastrointestinal y sistémica [2, 3].
- **Infección crónica localizada:** El patógeno afecta de manera aislada un órgano extraintestinal sin evidenciar lesiones digestivas en la histología. Los ejemplos más comunes son la endocarditis y las afectaciones articulares aisladas [6, 5].
- **Enfermedad de Whipple neurológica aislada:** Es una forma rara, las manifestaciones se limitan ex-

clusivamente al Sistema Nervioso Central, sin síntomas digestivos ni sistémicos [9, 10].

En el subtipo clásico, la sintomatología se desarrolla típicamente en dos fases [2, 3]. La fase prodrómica antecede al cuadro gastrointestinal por un promedio de 6 a 8 años [3, 11]. Su manifestación cardinal es la afectación articular, presente en el 70 % al 90 % de los pacientes, caracterizada por episodios súbitos de artralgias intermitentes, o poliartritis seronegativa y migratoria que involucra grandes articulaciones periféricas, como rodillas, tobillos y muñecas [2, 11]. Rara vez causa destrucción articular, pero su presentación conduce a diagnósticos erróneos de artritis reumatoide o espondiloartritis [11, 4].

Posteriormente, se desarrolla la fase sistémica, marcada por la afección gastrointestinal debida a la infiltración masiva de macrófagos en la lámina propia del intestino delgado [2, 8]. Los pacientes presentan una tetrada clásica [3, 8]:

1. Pérdida de peso severa hasta en un 90 % de los casos [3].
2. Diarrea crónica o esteatorrea voluminosa y fétida [3, 8].
3. Dolor abdominal de tipo cólico [3].
4. Síndrome de malabsorción. Este desencadena una enteropatía perdedora de proteínas, manifestada por hipoalbuminemia y edema periférico, anemia ferropénica y deficiencias de vitaminas liposolubles que pueden llevar a coagulopatías y osteomalacia [1, 2].

Debido a la diseminación hematógena y linfática de *T. whipplei*, la EW puede generar complicaciones graves en múltiples órganos [2, 8]:

Afectación Neurológica: El SNC está infiltrado en hasta el 90 % de los casos, aunque las manifestaciones clínicas son evidentes en un 10 % a 43 % de los pacientes [9, 12]. Es la complicación más grave y la principal causa de mortalidad [9]. Los síntomas iniciales incluyen deterioro cognitivo, demencia, alteraciones psiquiátricas y trastornos del ciclo sueño-vigilia (como hipersomnia) [9, 12]. Existen signos motores y oculomotores altamente específicos para la EW; destacan la miorritmia oculomasticatoria (OMM) y la miorritmia oculofoesquelética, que consisten en nistagmo pendular convergente-divergente sincrónico con contracciones de los músculos masticatorios o faciales [9, 12]. De hecho, la tríada neurológica de demencia, oftalmoplejía supranuclear (típicamente de la mirada vertical) y mioclonías, se considera patognomónica de la enfermedad [9, 10].

Afectación Cardíaca: La EW es una causa importante de endocarditis con cultivo negativo, con predilección

por la válvula aórtica [5, 8]. Los pacientes pueden requerir intervenciones quirúrgicas debido a deformidades valvulares e insuficiencia cardíaca [1, 2]. También se han reportado casos de pericarditis y miocarditis [9, 4].

Afectación Pulmonar: Aunque menos frecuente, los pacientes pueden presentar tos crónica, disnea, derrames pleurales, nódulos pulmonares y engrosamiento pleural [1, 2]. En individuos inmunosuprimidos, puede manifestarse como una neumonía o daño intersticial severo [5, 2].

Afectación Hepatobiliar: Es una manifestación infrecuente caracterizada por dolor en hipocondrio derecho, ictericia, ascitis de gradiente bajo y hepatoesplenomegalia [13]. Histológicamente, se observa la formación de granulomas no caseificantes en los espacios portales hepáticos [13].

Afectación Oftalmológica: La inflamación intraocular puede preceder a las manifestaciones sistémicas [5, 8]. Se manifiesta comúnmente como uveítis, retinitis, vitritis, neuritis óptica o queratitis, siendo a menudo refractaria a esteroides [5, 12].

Otras manifestaciones sistémicas: Los pacientes pueden presentar linfadenopatía sistémica (mesentérica y mediastínica), fiebre de bajo grado y manifestaciones cutáneas como nódulos subcutáneos, púrpuras e hiperpigmentación de la piel [2, 3].

5. Diagnóstico

El abordaje inicial requiere descartar patologías autoinmunes, inflamatorias e infecciosas prevalentes [4, 8].

La prueba inicial para EW clásica es la endoscopia alta con toma de 7 a 10 biopsias duodenales [3, 8]. El hallazgo característico es la infiltración de la lámina propia por macrófagos espumosos con inclusiones PAS-positivas y resistentes a la diastasa [2, 3]. Es importante saber que la tinción PAS por sí sola no es patognomónica, ya que puede resultar positiva de forma inespecífica en la enfermedad de Gaucher, en glándulas de Brunner aplastadas, o en infecciones por el complejo *Mycobacterium avium*, *Rhodococcus*, incluso *Histoplasma* [1, 2].

El diagnóstico se define mediante confirmación molecular por PCR específica para ARN ribosomal 16S, con una sensibilidad arriba del 90 %, o inmunohistoquímica (IHC), estableciéndose con al menos dos pruebas positivas (PAS, PCR o IHC) en tejido [1, 5].

La PCR en orina destaca como cribado no invasivo [5, 4], mientras que la Tomografía por Emisión de Positrones con flúor 18-fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG-PET) evalúa la extensión y respuesta sistémica [6, 5]. En formas localizadas con mucosa intestinal normal, se requieren dos PCR positivas de sitios estériles, como líquido sinovial, líquido cefalorraquídeo, humor vítreo, o tejido valvular intracardiaco [1, 5]. Dado que entre el 39 % y

el 50 % presenta infiltración asintomática en el SNC, la punción lumbar con PCR en LCR es obligatoria al diagnóstico [9, 8].

6. Tratamiento

El régimen antimicrobiano se individualiza con base en la extensión de la enfermedad y en la penetración de los fármacos a través de la barrera hematoencefálica [3, 8].

Para la Enfermedad de Whipple Clásica, el tratamiento de primera línea recomendado es la combinación oral de doxiciclina 200 mg al día e hidroxiquina 600 mg al día durante 12 meses. La hidroxiquina cobra importancia al alcalinizar los fagolisosomas de los macrófagos, neutralizando el ácido y potenciando el efecto bactericida de la doxiciclina [1, 5].

Para formas localizadas sin afectación del sistema nervioso central, el tratamiento de primera línea recomendado es la combinación oral de doxiciclina 200 mg al día e hidroxiquina 600 mg al día durante 12 a 18 meses [1, 5]. En la endocarditis severa se sugiere preceder con inducción intravenosa con ceftriaxona o penicilina G por 4 semanas. Frecuentemente, el diagnóstico de afectación cardíaca se realiza tras el reemplazo quirúrgico de la válvula afectada debido a las enfermedades valvulares e insuficiencia cardíaca [1, 5].

Para la Enfermedad de Whipple con afectación del SNC, dado el riesgo de secuelas neurológicas irreversibles y mortalidad, el tratamiento requiere antibióticos con buena penetración al líquido ceforraquídeo [9, 10]. Se indica una fase de inducción intravenosa con ceftriaxona 2 a 4 g al día, o penicilina G 4 millones de unidades cada 4 horas durante 2 a 4 semanas, seguida de una fase de mantenimiento con trimetoprim-sulfametoxazol 160/800 mg dos veces al día por un mínimo de 12 meses. Si bien, el TMP-SMX ya no es primera línea para la enfermedad, se indica gracias a su alta penetrancia al SNC [8].

Tras completar el esquema inicial (clásico o localizado), se recomienda una profilaxis de por vida con doxiciclina monoterapia (200 mg/día). Esta estrategia se fundamenta en la susceptibilidad inmunológica genética e indefinida del paciente a *T. whipplei*, la cual previene recaídas tardías y reinfecciones por nuevas cepas ambientales [1, 6, 5].

7. Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunitaria (SIRI)

Con respecto al Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunitaria (SIRI), esta es una complicación grave que puede surgir durante las primeras semanas tras

el inicio de la terapia antimicrobiana, reportado en el 10 % al 20 % de los pacientes tratados [7, 11]. El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI) se define como un deterioro clínico secundario a una respuesta inflamatoria exagerada y desregulada a medida que el sistema inmune se reactiva por la disminución de la carga bacteriana [7, 11].

Ocurre casi exclusivamente en individuos que recibieron terapias inmunosupresoras como corticosteroides o inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral durante meses o años debido a diagnósticos erróneos de artritis reumatoide [7, 4]. Al retirar la inmunosupresión e iniciar el antibiótico, los linfocitos T CD4⁺ se reconstituyen bruscamente, provocando una secreción masiva de citocinas proinflamatorias como Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) e Interferón gamma [7, 11]. Esta tormenta de citocinas altera las proteínas de las uniones estrechas del epitelio intestinal, favoreciendo la translocación microbiana desde el intestino hacia la circulación sistémica, lo que perpetúa la respuesta inflamatoria [7].

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI) se presenta clínicamente con fiebre recurrente, empeoramiento de las artralgias y, en ocasiones, con manifestaciones cutáneas como nódulos eritematosos subcutáneos, pleuresía u orbitopatía [7, 11]. La clave diagnóstica es que en el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI), las pruebas de PCR para *T. whipplei* suelen ser negativas para el ARN ribosomal 16S, confirmando que se trata de un fenómeno inmunológico mediado por antígenos y no por replicación del patógeno [1, 7]. El manejo requiere un diagnóstico oportuno y no debe implicar la suspensión de los antibióticos [7]. El tratamiento empírico de primera línea consiste en la administración de corticosteroides orales como prednisona, los cuales suelen lograr un control sintomático, particularmente de la fiebre, en las primeras 24 horas [7, 11].

Para los casos severos o refractarios, especialmente aquellos que cursan con reacciones tipo eritema nodoso, la talidomida se ha propuesto como un agente altamente efectivo debido a su capacidad para regular a la baja la expresión del TNF- α [7, 5].

8. Discusión

La enfermedad de Whipple representa un desafío diagnóstico extraordinario debido a su rareza y a la naturaleza inespecífica de sus manifestaciones iniciales [3, 8]. Los síntomas prodrómicos, principalmente las artralgias migratorias, pueden preceder a las manifestaciones gastrointestinales clásicas por varios años [2, 11, 8]. Esto conduce frecuentemente a diagnósticos erróneos de enfermedades reumáticas, como la artritis reumatoide seronegativa o las espondiloartropatías [11, 4]. El ini-

cio de terapias inmunosupresoras en estos pacientes no sólo resulta ineficaz, sino que puede acelerar la progresión de la infección y desencadenar complicaciones graves o un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI) al iniciar la terapia antibiótica [2, 3, 4]. Asimismo, las presentaciones localizadas, como la afectación exclusiva del sistema nervioso central, complican aún más el panorama clínico [9, 10].

En el sistema nervioso central, la enfermedad puede simular tumores cerebrales o demencias de progresión rápida [9, 10]. Los movimientos anormales como la mioclonía oculomasticatoria son patognomónicos de la enfermedad, pero con frecuencia se subestiman en la práctica clínica diaria [9, 12].

El diagnóstico se ha basado históricamente en la detección de macrófagos con tinción de ácido periódico de Schiff (PAS) positiva en biopsias duodenales [2, 8]. Sin embargo, esta técnica presenta limitaciones críticas en casos de enfermedad localizada extraintestinal, donde la mucosa intestinal puede ser histológicamente normal [9, 4]. La incorporación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha revolucionado la confirmación diagnóstica, permitiendo detectar de forma precisa el ARN de *Tropheryma whipplei* en fluidos estériles como el líquido cefalorraquídeo y el líquido sinovial [5, 11, 8]. La PCR en muestras de orina emerge como una herramienta no invasiva fundamental para el diagnóstico y cribado inicial [5, 4, 8]. Adicionalmente, herramientas de imagen como la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (^{18}F -FDG-PET) han demostrado gran utilidad para evaluar la extensión sistémica de la enfermedad y monitorizar la respuesta al tratamiento, especialmente en la afectación neurológica [5].

La patogenia de la enfermedad subraya una interacción compleja entre el microorganismo y la susceptibilidad del huésped [2, 8]. Mientras que la colonización asintomática por *Tropheryma whipplei* es relativamente común en la población general, la enfermedad crónica se desarrolla casi exclusivamente en individuos con predisposición genética [5, 2, 3]. La respuesta inmunológica en estos pacientes se caracteriza por una disfunción evidente en los macrófagos y una polarización hacia una respuesta antiinflamatoria de tipo Th2, lo que permite la supervivencia y replicación intracelular de la bacteria de manera prolongada [2, 3, 8]. Esta incapacidad del sistema inmune para eliminar el patógeno explica la naturaleza crónica y las altas tasas de recurrencia de la infección [2, 14].

El manejo terapéutico ha experimentado un cambio de paradigma significativo en los últimos años [5, 3]. Históricamente, el tratamiento estándar consistía en una fase de inducción con antibióticos intravenosos seguida de trimetoprim-sulfametoxazol oral durante al menos un año [2, 9, 8]. No obstante, la documentación de múltiples

fracasos terapéuticos y resistencias *in vitro* ha llevado a proponer nuevos regímenes de primera línea [5, 8]. Actualmente, se favorece el uso de doxiciclina combinada con hidroxiclороquina, un régimen bactericida que optimiza la eliminación intracelular del bacilo [5, 2, 3]. Posterior a cualquier régimen de tratamiento, la profilaxis con doxiciclina debe mantenerse de por vida debido a la susceptibilidad permanente del huésped a la bacteria [5, 3]. El seguimiento a largo plazo es absolutamente indispensable en todos los escenarios, ya que se han documentado recaídas clínicas letales incluso treinta años después del episodio de infección inicial [9, 14].

9. Conclusión

La enfermedad de Whipple continúa siendo un importante reto diagnóstico debido a su baja incidencia, la heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas y el largo periodo prodrómico que caracteriza a la enfermedad clásica. Aunque *Tropheryma whipplei* es un microorganismo ampliamente distribuido y es relativamente frecuente ser portador asintomático, la enfermedad clínica se desarrolla únicamente en un pequeño grupo de individuos con una susceptibilidad inmunológica específica, lo que explica la marcada diferencia entre la exposición al patógeno y la incidencia de la enfermedad.

En los últimos años, el conocimiento de la fisiopatología, de las bases genéticas y de las distintas formas de presentación clínica ha permitido comprender mejor esta entidad y mejorar su abordaje diagnóstico. La incorporación de técnicas moleculares, principalmente la PCR, ha facilitado el diagnóstico de formas localizadas que anteriormente pasaban desapercibidas, mientras que el cambio hacia esquemas terapéuticos dirigidos a la eliminación intracelular de *T. whipplei* ha contribuido a mejorar el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, el tratamiento no se limita a la erradicación del patógeno, sino que exige reconocer complicaciones inmunológicas como el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI) y mantener un seguimiento a largo plazo debido al riesgo de recaídas.

El principal desafío sigue siendo sospechar la enfermedad de forma temprana. Considerarla dentro del diagnóstico diferencial en pacientes con artralgias seronegativas de larga evolución, asociadas o no a manifestaciones gastrointestinales, neurológicas, cardíacas y oculares, puede evitar retrasos diagnósticos, reducir el uso innecesario de inmunosupresores y prevenir complicaciones potencialmente graves. Finalmente, se requieren estudios con mayor número de pacientes que permitan profundizar en los mecanismos inmunológicos de susceptibilidad, optimizar las estrategias diagnósticas y definir con mayor solidez las recomendaciones terapéuticas para una enfermedad que, por su baja frecuencia,

continúa contando con evidencia clínica limitada.

Referencias

- [1] Cappellini MD, Betti S, Manganaro M, Figliomeni MG. Deciphering Whipple's disease complexity. *Clin Exp Med*. 2026;26(1):15-28.
- [2] Marth T, Moos V, Müller C, Biagi F, Schneider T. Tropheryma whipplei infection and Whipple's disease. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(3):e13-22.
- [3] Cappellini MD, Betti S, Manganaro M, Figliomeni MG. Whipple's disease: A rare disease that can be spotted by many doctors. *Eur J Intern Med*. 2024;122:11-8.
- [4] Sluszniaik M, Tarner IH, Thiele J, Schmeiser G. Facettenreichtum des Morbus Whipple: Drei Kasuistiken ehemals als rheumatisch fehlinterpretierter Patienten. *Z Rheumatol*. 2018;77(8):720-9.
- [5] Lagier JC, Raoult D. Whipple's disease and Tropheryma whipplei infections: when to suspect them and how to diagnose and treat them. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(6):469-78.
- [6] Martin-Fernandez M, Bustamante J. Current human genetics of Whipple's disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2025;37(1):15-22.
- [7] Moos V, Schneider T. Current knowledge of the immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple disease: A review. *Front Immunol*. 2023;14:1101196.
- [8] Apstein MD, Schneider T. Whipple's disease. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2026. Consultado el 18 de julio de 2026. Available from: <https://www.uptodate.com>.
- [9] El-Abassi R, Soliman MY, Williams F, England JD. Whipple's disease: Neurological and multisystemic manifestations. *J Neurol Sci*. 2017;377:100-6.
- [10] Barbero-Aznarez P, Unzueta-Roch JL, Ruiz-Juretschke F, Garcia-Leal R, Vargas-Castrillon J, Alonso-Lera P. Isolated central nervous system Whipple disease mimicking a brain tumor: Case report and systematic review. *Surg Neurol Int*. 2022;13:210.
- [11] Kucharz EJ, Kowalczywska J, Stajszczyk M. Clinical manifestations of Whipple's disease mimicking rheumatic disorders. *Reumatologia*. 2021;59(4):250-8.
- [12] Maslias E, Anker M, Euskirchen P, Diserens K, Bally JF. Movement disorders and oculomotor abnormalities in Whipple's disease: An updated systematic review. *Tremor Other Hyperkinet Mov*. 2025;15:12.
- [13] Kuftinec G, Deshpande V, Carrion AF. Hepatobiliary manifestations of Whipple disease. *Clin Liver Dis*. 2023;22(5):165-9.
- [14] Ruggiero L, Sabbatini AM, Bazzocchi G, De Giorgio R, Corinaldesi R, Barbara G. Relapsing Whipple's disease: A case report and literature review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(11):1351-6.