

Morbus Whipple

MUDr. Marcela Vysloužilová¹, MUDr. Zdeněk Vlk², MUDr. Dagmar Šindelářová³, MUDr. Kateřina Musilová⁴

¹Oddělení gastroenterologie, Středomoravská nemocniční a.s., odštěpný závod nemocnice Prostějov, Člen skupiny Agel

²Oddělení gastroenterologie nemocnice Prostějov

³Interní oddělení nemocnice Prostějov

⁴Oddělení patologie nemocnice Prostějov

Kazuistika popisuje 43letou ženu, která byla vyšetřována pro dolní dyspeptický syndrom s nechutenstvím a váhovým úbytkem. Při endoskopickém vyšetření byly odebrány vzorky sliznice na histologii s průkazem Whippleovy choroby. Pacientka přeléčena roční antibiotickou terapií, po které došlo ke zlepšení klinického stavu, úpravě laboratorních nálezů k normě, vysazení medikace kromě substituce hypothyreózy. V dalším sledování byla pacientka bez recidivy onemocnění.

Klíčová slova: morbus Whipple, Tropheryma whipplei, G+ aktinomycety, PAS pozitivní makrofágy, intestinální lipodystrofie.

Whipple disease

Case study describes 43 years old woman, who was examined for lower dyspeptic syndrome accompanied by lack of appetite and weight loss. Mucosa samples were collected during endoscopic examination and histology confirmed the diagnosis of Whipple disease. The patient was treated by one year long antibiotic therapy after which the clinical state improved, laboratory values returned to normal and medication was discontinued except substitution for hypothyreosis during follow-up there was no relapse of the disease.

Key words: Whipple disease, Tropheryma whipplei, G+ actinomycetes, PAS positive macrophages, intestinal lipodystrophy.

Interní Med. 2014; 16(6): 251–253

Kauzistika

Pacientka narozena v roce 1966.

Nynější onemocnění: Pacientka vyšetřována na interním oddělení pro 3 měsíce trvající dolní dyspeptický syndrom – průjemovitě stolice, sníženou chuť k jídlu, pozvolné hubnutí, subfebrilie. Opakovaně vyšetřena stolice na kultivaci – vždy negativní. Pro dlouhodobé užívání ATB terapie stran recidivující močové infekce a opakovaně negativní kultivaci stolice uzavíráno jako enteritis acuta v. s. po antibiotické terapii.

Osobní anamnéza: lehká mentální retardace, séro negativní revmatoidní artritida I.–II. st., ren arcuatus, v. s. sy von Hippel-Lindau s recidivujícími infekty močových cest, hypothyreóza v substituční terapii, st. p. laparoskopické hysterektomie pro hypermenorheu, st. p. adnexotomie pro cystu levého ovaria, mikrocytární sideropenická anémie.

Farmakologická anamnéza: Euthyrox 50 µg 1-0-0, Lexaurin 1,5 mg 1/2-1/2-1, Loseprazol 20 mg 1-0-0, Hylak ml 2-2-2, KCl 500 mg 1-0-1, Prednison 5 mg 1-0-0, Sorbifer durules tbl. 0-0-1, Plaquenil 200 mg tbl. 0-0-1.

Rodinná anamnéza: negativní.

Fyzikální nálezy: Hmotnost 47 kg, výška 154 cm, BMI 19,8 krevní tlak 110/60, tepová frekvence 65/min.

Pacientka afebrilní, astenického habitu, bez dušnosti, orientovaná, bradypsychická.

Hlava: bez patologického nálezu. Hrudník: na srdci systolický šelest nad všemi ústími s maximem base-hrot, jinak bez patologického nálezu. Břicho: bez známek náhlé příhody břišní, palpačně nebolestivé, játra 2 cm pod žeberní oblouk, dolní končetiny bez patologického nálezu. Per rectum: bez patologického nálezu.

Laboratorní vyšetření (patologické hodnoty tučně)

Zobrazovací metody

RTG srdce a plíce: bez patologie

Sono břicha: ledviny jsou malrotované, více na straně pravé a jeví konvergenci dlouhých os – ren arcuatus, oboustranně je dilatace dutých systémů 60 × 30 mm velikosti, mírně větší dilatace vpravo.

MR mozk: nepříliš výrazný vnitřní komunikující hydrocefalus, mírné zvýraznění gyrifikace mozkových hemisfér.

CT břicha a malé pánve: mírný ascites, rozšíření střevní stěny s akcentací řas tenkého střeva, hepatomegalie, hraniční slezina, lehce nadhraniční mezenterální a retroperitoneální lymfadenopatie, oboustranně tříselná lymfadenopatie, ren arcuatus, oboustranně hydronefróza II. st., nefrolitiáza I. sin.

Gastroskopie: makroskopicky přiměřený nálezy na jícnu, žaludku a duodenu.

Kolonoskopie: přiměřený nálezy v oblasti colon, **sliznice term. ilea** s vyhlazenými řasami, hyperemická, zduřelá s drobnými krevními výrony a bílými skvrnami, viz endoskopický nálezy 1, 2, 3.

Histologie: v základním **barvení HE (hematoxylin- eosinem)** je sliznice tenkého střeva

Tabulka 1. Krevní obraz

Krevní obraz	Jednotky	2. 1. 2009	30. 1. 2009	27. 2. 2009	27. 4. 2009	8. 3. 2010	17. 6. 2014
Leu	10 × 9/l	19,5	7,3	8,6	10,88	7,23	9,62
Ery	10 × 12/l	4,78	3,78	3,89	4,36	4,70	4,83
Hb	g/l	97	74	75	107	133	136
Hct		0,33	0,25	0,26	0,353	0,408	0,417
MCV	fl	69,2	67,4	67,6	81,0	86,8	86,3
MCHm	pg	20,3	19,3	19,3	24,5	28,3	28,2
MCH	g/l	293	286	285	303	326	326
Trom	10 × 9/l	438	330	388	373	249	240

Tabulka 2. Biochemie

Biochemie	Jednotky	2. 1. 2009	30. 1. 2009	27. 2. 2009	27. 4. 2009	8. 3. 2010	17. 6. 2014
urea	mmol/l	6,1	4,8	4,2	5,7	5,0	5,8
kreat	μmol/l	72	47	54			
ALT	μkat/l	0,45	0,21	0,49	0,73	0,21	0,23
AST	μkat/l	0,37	0,33	0,65	0,42	0,35	0,41
AMS	μkat/l		0,83	0,42		0,73	0,91
GMT	μkat/l		0,12	0,05	0,64	0,15	0,16
LD	μkat/l	4,12					
ALP	μkat/l		2,06	1,97	2,78	2,32	2,10
bili	μmol/l	4,7	2,9	3,1	2,9	6,7	5,3
glu	mmol/l	5,8	5,6				
Na	mmol/l	143	141	131	142	143	143
K	mmol/l	3,8	3,5	3,2	4,9	4,8	4,6
Cl	mmol/l	106	106	99			
CRP	mg/l	89,6	69,8	53	59	15,49	14,97
albumin	g/l	22	23	26	39	45	40

Tabulka 3. Moč + sediment

Moč + sediment	jednotky	2. 1. 2009	27. 2. 2009	24. 8. 2009	17. 6. 2014
vzhled		zákal	zákal	zákal	čirá
pH		5,5	5,5	5,5	6,0
bílkovina	arb.j.	1	1	0	0
Spec. hmotnost	kg/l	1,021	1,019	1,011	1,014
leu	počet/μl	246	187	103	8
ery	počet/μl	10	8	6	2
dusitany	arb.j.	2	2		
bakterie		záplava	četné		ojediněle
hlen	počet/μl	přítomen	ojediněle	ojediněle	0

s klkovitým povrchem, ve stromatu mezi klky v lamina propria sliznice je masivní infiltrace makrofágy s jemně pěnitou eozinofilní cytoplazmou, krypty sliznice jsou roztlačeny infiltrátem makrofágů, v lamina propria jsou viditelné prázdné „otvory“ – jde o lymfangiectazie.

V **barvení PAS** prokazujeme silnou PAS pozitivitu makrofágů obsahujících bakterie. V barvení jsou viditelné i „prázdné otvory“ – lymfangiectazie.

Barvení dle Gramm Weigerta ozřejmuje přítomnost bakterií v makrofázích – *Tropheryma whipplei*, jde o G-mikroorganizmy.

Terapie: byla zahájena úvodní 14denní i.v. ATB terapie Ceftriaxon 2 g, následně p.o. Sulfametoxazol 480 mg, který pro GIT intoleranci změněn na Doxycyklin 200 mg tbl 1-0-0, který pacientka užívala celkově 1 rok.

Dále pokračovala v medikaci: Euthyrox 50 μg 1-0-0, Prednison 5 mg 1-0-0, Sorbifer durules tbl. 0-0-1, Plaquenil 200 mg tbl. 0-0-1.

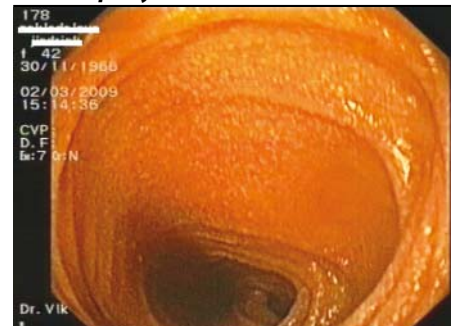
Průběh onemocnění

Pacientka byla hospitalizována na interním oddělení nemocnice Prostějov v lednu 2009

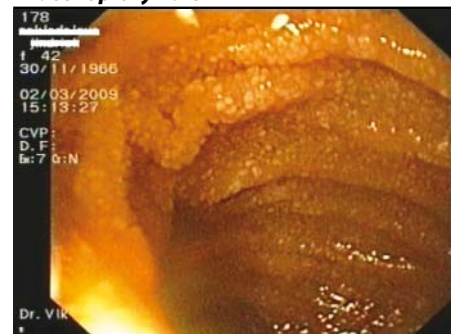
pro nechutenství, váhový úbytek, recidivující průjem. Za hospitalizace byly provedeny odběry stolice na kultivaci, které byly negativní, serologicky vyloučena celiakie, doplněna endoskopická vyšetření. Při gastroskopii byl negativní nálezy, poté provedena kolonoskopie, kde v terminálním ileu nálezy zduřelé sliznice s vyhlazenými řasami, drobnými krevními výrony a bílými skvrnami (viz endoskopický nálezy 1, 2, 3). Při kolonoskopii odebrány biopsie terminálního ilea, z biotických vzorků bylo vysloveno podezření na Morbus Whipple pro nálezy PAS pozitivních makrofágů (obrázky 3, 4). Diagnóza byla potvrzena metodou PCR. Byla zahájena i.v. antibiotická terapie s promptní úpravou stavu, pokračováno v medikaci kortikoidy, které užívala již dříve pro revmatoidní artritidu, jež byla extraintestinálním projevem Morbus Whipple. Po 14denní i.v. antibiotické terapii byla pacientka propuštěna do ambulantní péče.

Pokračováno v roční p.o. ATB terapii. V dubnu 2010 provedeny biopsie jejuna při gastroskopii, kde dle PCR bez průkazu pato-

Endoskopický nálezy 1



Endoskopický nálezy 2



Endoskopický nálezy 3

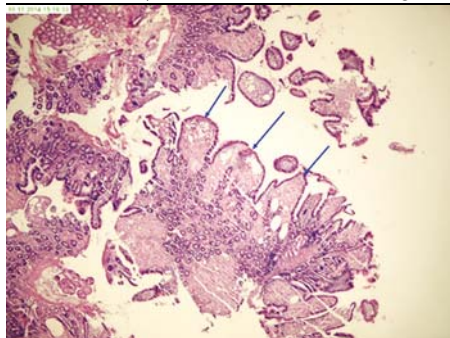
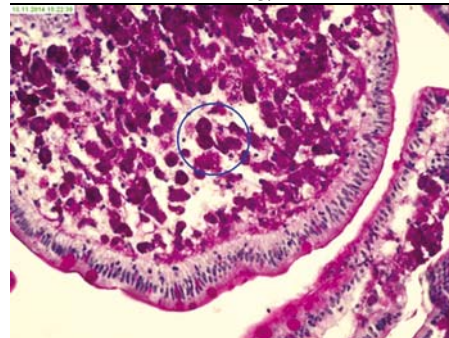


geny *Tropheryma whipplei*. Po roční léčbě přibrala 10 kg. Byly vysazeny kortikoidy. V laboratoři měla CRP v normě, normokalemii, KO v normě, minimální nálezy leukocytů v moči, (tabulky 1, 2, 3).

Dále pacientka sledována v gastroenterologické ambulanci v intervalech 6 měsíců, v dalším průběhu byla bez recidivy onemocnění, laboratorní parametry měla v normě (tabulky 1, 2, 3). V roce 2013 vysazena substituční terapie anemie preparáty železa, ponechán jen Euthyrox 50 μg 1-0-0.

Závěr

Morbus Whipple je vzácné systémové onemocnění, které poprvé popsal G. H. Whipple v r. 1907, vyvolané gram pozitivní aktinomycetou nazvanou *Tropheryma whipplei*. Ta byla identifikována elektronově mikroskopickým vyšetřením s přímým průkazem bakterií v makrofázích i volně v lamina propria střevní sliznice autory Cheers a Ashworth v r. 1961, Yardley a Hendrix v r. 1961, Kodousek et al. v r. 1962 a Kojecy et al. v r. 1964.

Obrázek 1. Klky rozšířené infiltraci makrofágů**Obrázek 2.** Lymfangiectazie**Obrázek 3.** PAS + makrofágy – vše fialové

Onemocnění bylo zprvu považováno za důsledek patologického lipidového metabolismu a nazváno „intestinální lipodystrofií“.

Extraintestinální symptomy často předcházejí intestinální manifestaci až o několik let, nejčastější z nich jsou febrilie a artritidy, dále se může objevovat chronický kašel, pleurální bolest, oběhová srdeční nedostatečnost, zvýšená kožní pigmentace. Velká část pacientů má postižení CNS, které se projevuje bolestmi hlavy, svalovou slabostí, třesem, křečemi a v terminálním stadiu i demencí.

Gastrointestinální příznaky jsou dlouhotrvající průjemy, váhový úbytek, malabsorpce, kdy v laboratoři nacházíme sníženou hladinu albuminu, prealbuminu, celkové bílkoviny, hypokalemii, sníženou hladinu sérového železa, z níž vyplývá hypochromní mikrocytární anemie, dále příznaky zánětu, jako je vysoká FW, elevace CRP, leukocytóza, zvýšené zastoupení neutrofilů v diferenciálním rozpočtu.

Diagnóza může být jednoznačně stanovena pouze pozitivním histologickým nálezem v odebraném vzorku zejména tenkého střeva a PCR potvrzením přítomnosti patologického agens. PCR může být použito jako diagnostické metody i z jiných biologických tekutin (slin, stolice), tkáňe mozku, lymfatických uzlin a jater v případě, že je enterobiopsie neprůkazná.

Ke stanovení diagnózy Morbus Whipplei dojde často nepřímo či náhodně. Pokud je již stanovena, pak se při zpětném pohledu na všechny příznaky pacienta a výsledky laboratorních nálezů a zobrazovacích metod zdá být diagnóza od začátku jasná.

Antibiotická léčba má rychlý a výborný klinický efekt a vede často k trvalé remisi.

Doporučení pro klinickou praxi

V diferenciální diagnóze je nutné tuto nemoc zvažovat v případech nejasného průjmu, váhového úbytku a neobjasněné malabsorpce

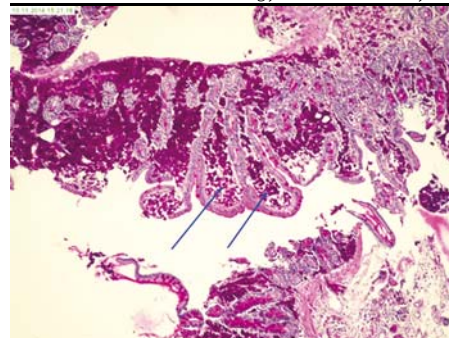
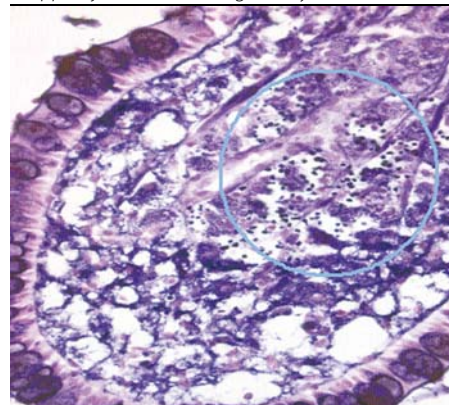
v kombinaci s jedním nebo více extraintestinálními příznaky.

Endoskopicky můžeme vidět v tenkém střevě edematózní sliznici s vyhlazenými řasami a ojedinělými bílo-žlutými plakami či erozemi, někdy s nečetnými petechiemi (viz endoskopický nález 1, 2, 3), diagnóza je prokázána pozitivním histologickým nálezem v odebraném vzorku zejména tenkého střeva (obrázky 1, 2, 3, 4, 5) a PCR potvrzením přítomnosti patologického agens.

Proto je nutné u endoskopického vyšetření provést biopsie z terminálního ilea při kolonoskopii či z orálního jejunu při gastroskopii s odesláním vzorků na histologické vyšetření a při pozitivním histologickém nálezu doplnit PCR průkaz patologického agens v odebraném biologickém materiálu.

Literatura

1. Whipple GH. „A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposit of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues“. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* 1907; 18: 382–393.
2. Bai JC, Mazure RM, Vazquez H, et al. „Whipple's disease“. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 2(10): 849–860.
3. Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. „Whipple's disease“. *New England Journal of Medicine* 2007; 356(1): 55–66.
4. Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, Marth T, Fenollar F, Raoult D. „Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment“. *Lancet Infect Dis* 2008; 8(3): 179–190.
5. Strayer DL, Rubin R, Rubin E. *Rubin's pathology: clinical-pathologic foundations of medicine*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins. 2008: p. 583.
6. Marth T. „The diagnosis and treatment of Whipple's disease“. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001; 1(6): 566–571.
7. Puéchal X. „Maladie de Whipple“. *La Revue de Médecine Interne* 2009; 30(3): 233–241.
8. SJ McPhee, MA Papadakis. *Current Medical Diagnosis and Treatment* 2012 McGraw-Hill.
9. Mart T. „New Insights into Whipple's Disease – A Rare Intestinal Inflammatory Disorder“. *Digestive Diseases* 2009; 27(4): 494–501.
10. Deriban G, Marth T. „Current concepts of immunopathogenesis, diagnosis and therapy in Whipple's disease“. *Current medicinal chemistry* 2006; 13(24): 2921–2926.
11. Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, Falkow S. „Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease“. *N.Engl. J. Med.* 1992; 327(5): 293–301.

Obrázek 4. PAS + makrofágy – fialové hrudky**Obrázek 5.** Barvení dle Gramm Weigerta ozřejmuje přítomnost bakterií v makrofázích – *Tropheryma whipplei*, jde o G-mikroorganizmy

12. Dumler JS, Baisden BL, Yardley JH, Raoult D. „Immunodetection of *Tropheryma whipplei* in intestinal tissues from Dr. Whipple's 1907 patient“. *N.Engl. J. Med.* 2003; 348(14): 1411–1412.

13. Kojecký Z, Benýšek L, Krč J, a spol. Reminiscence k stoletému výročí objevu Whippleovy nemoci: souborný referát. *Vnitř Lék* 2008; 54(3): 287–304.

14. Dušek J, Tichý T, Kodoušek R. Postižení srdce u Whippleovy choroby: Přednáška na XXVI. Vědeckém sjezdu Čs. Patologů Praha 16.–17. 6. 1999.

Článek přijat redakcí: 16. 7. 2014
Článek přijat k publikaci: 22. 11. 2014

MUDr. Marcela Vysloužilová

Oddělení gastroenterologie, Středomoravská nemocniční a. s. odštěpný závod nemocnice Prostějov, Člen skupiny Agel
Mathonova 1, 796 01 Prostějov
marcela.vyslouzilova@seznam.cz