

Whippleova choroba – myslíme na ni?

MUDr. Petr Kozák

Gastroenterologická ambulance, Nemocnice Hranice, a. s.

Whippleova choroba (WD) je vzácné systémové onemocnění, jehož původcem je aktinomyceta *Tropheryma Whipplei*. Mezi klasické symptomy patří chronický průjem, váhový úbytek, bolesti břicha a artralgie. Náplní předloženého sdělení je popis případu méně obvyklé příčiny chronického průjmu a artralgií u 65letého nemocného. Na základě typické anamnézy bylo vysloveno podezření na WD. Gastroskopie (GFS) s biopsií onemocnění jednoznačně potvrdila, pacient byl zaléčen intravenózně podaným ceftriaxonem s navazující prodlouženou perorální terapií kombinací chemoterapeutik trimethoprim/sulfamethoxazol (TMP-STX). Případ dokumentuje fakt, že WD je onemocnění s rozmanitými projevy a velmi širokou diferenciální diagnostikou a její včasné rozpoznání je obtížné, zejména při extraintestinální manifestaci.

Klíčová slova: Whippleova choroba, artralgie, chronický průjem, váhový úbytek.

Whipple disease – do we think of it?

Whipple disease (WD) is a rare diagnosis caused by the bacterium *Tropheryma whipplei*. Typically causes chronic diarrhea, weight loss, abdominal pain and joint pain. The aim of this article is a description of the less common cause of chronic diarrhea and arthralgia in a 65 year old patient. Based on typical medical history, WD was suspected to be the cause of the symptoms and the gastroscopy (GFS) with the biopsy confirmed the diagnosis. The patient was treated with intravenous ceftriaxone with subsequent prolonged oral therapy with the combination of trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP-STX). This case demonstrates the fact that WD is a disease with multiple manifestations and a very wide differential diagnosis. Its early detection is difficult, especially in case of extraintestinal manifestation.

Key words: Whipple disease, arthralgia, chronic diarrhea, weight loss.

Úvod

WD poprvé popsal George H. Whipple v roce 1907 na případu pacienta s postupným váhovým úbytkem, neurčitou bolestí břicha a zvláštní artritidou. Onemocnění nazval intestinální lipodystrofií pro nakupení mastných kyselin a neutrálních tuků v lymfatické tkáni (1). V roce 1949 bylo přejmenováno na Whippleovu chorobu. Podmínkou stanovení diagnózy je nakupení makrofágů v lamina propria s intenzivně pozitivním PAS (Periodic Acid-Schiff) intracelulárním materiálem (2). Až v roce 1991 byla identifikována jako etiologické agens grampozitivní aktinomyceta *Tropheryma Whipplei* (TW) na základě DNA sekvence kódující 16S ribozomální DNA (3, 4). Až donedávna byla TW považována za vzácnou

bakterii, nedávné studie tento fakt ovšem nepotvrzují, a naopak spíše prokazují, že se jedná o patogena všudypřítomného (6).

Její prevalence u zdravých nosičů se odhaduje 1,5 % až 7 %. Zajímavým faktem je vysoká prevalence u pracovníků v úpravárnách

odpadních vod (12–25 %). *Tropheryma whipplei* se také vyskytuje v 0,2–1,5 % vzorků slin zdravých jedinců (6–8). Kromě chronické infekce je tato bakterie pravděpodobným původcem u akutních pediatrických infekcí, bývá dávana do souvislosti s primoinfekcí TW (9). Může být

Tab. 1. Krevní obraz

Krevní obraz	Jednotky	7. 2. 2013	6. 5. 2013	5. 6. 2013	1. 7. 2013	1. 7. 2014	29. 11. 2016
Leukocyty	10x9/l	3,3	6,0	6,9	3,0	4,5	5,1
Erytrocyty	10x12/l	2,97	3,95	3,82	3,39	4,76	4,68
Hemoglobin	g/l	79	114	104	88	157	152
Hematokrit		0,256	0,346	0,303	0,296	0,453	0,461
MCV	fl	86,2	87,6	79,3	87,3	95,2	98,6
MCH	pg	26,6	28,9	27,2	26,0	33,0	32,4
MCHC	g/l	309	329	343	297	347	329
Trombocyty	10x9/l	141	144	195	162	141	145

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Petr Kozák, pekoz@centrum.cz
Gastroenterologická ambulance, Nemocnice Hranice a.s.
Zborovská 1245, 753 22 Hranice

Cit. zkr: Interní Med. 2018; 20(5): 269–273
Článek přijat redakcí: 27. 6. 2018
Článek přijat k publikaci: 28. 9. 2018

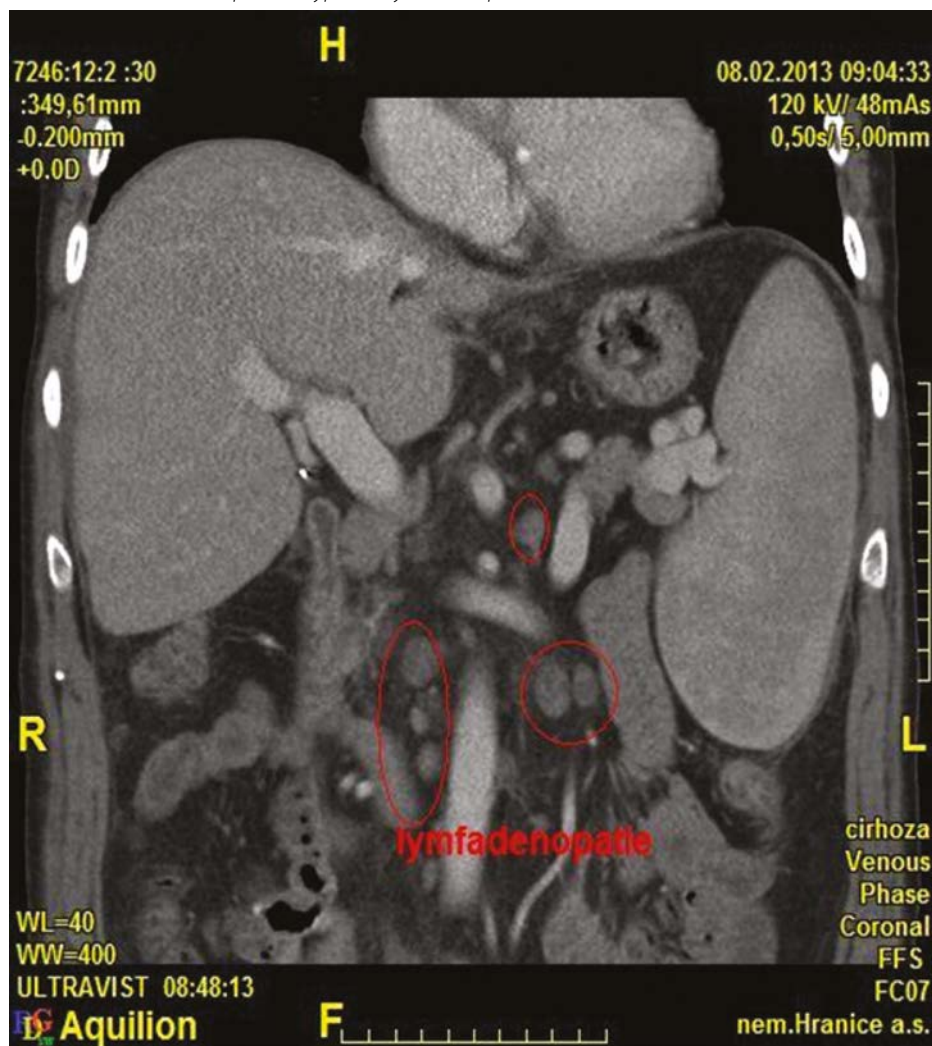
také původcem akutních infekcí dolních cest dýchacích u dospělých (10).

Whippleova choroba je velmi vzácné onemocnění s incidencí 0,5–1 : 1 000 000 postižených především bílé muže středního věku (až 86 % nemocných) (5). Je popsána genetická predispozice, především asociace s geny HLA DRB1*13 a DQB1*06. Bylo taktéž popsáno několik rodinných výskytů (6). I nadále ovšem zůstává patogenese nejasná, postižené tkáně vykazují nedostatečnou zánětlivou odpověď k bakterii, která se nechová cytotoxicky. Popsána je řada odchylek buňkami zprostředkované imunity hostitele, např. nízká aktivita Th1 subsetu CD4 lymfocytů a naproti tomu funkční aktivita Th2 subsetu se zvýšenou expresí interleukinu 4 (11).

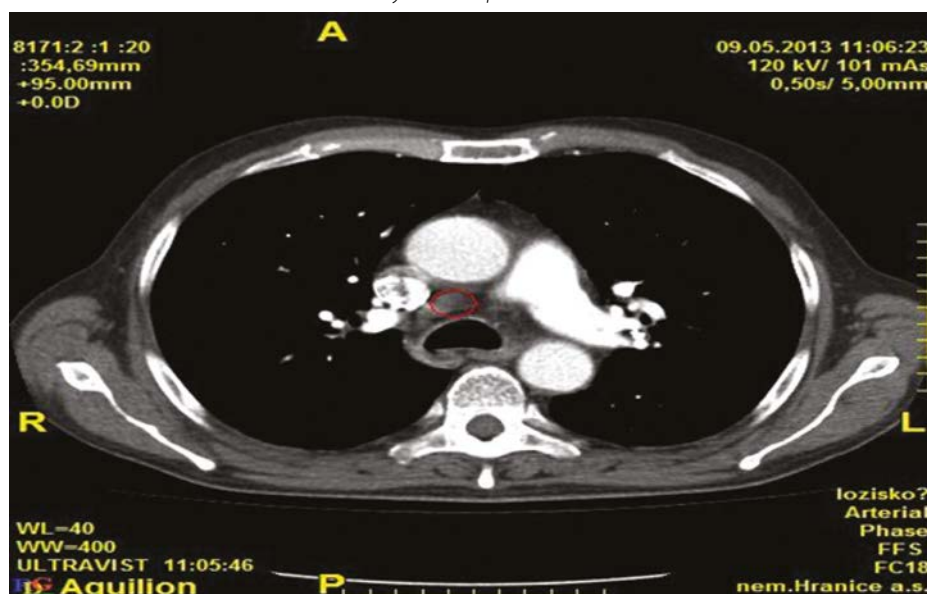
Klasicky se WD projevuje chronickými průjmy, bolestí břicha, malabsorpcí, váhovým úbytkem a migrující artralgií velkých kloubů. Gastrointestinální symptomatologie většinou nastupuje později, projevuje se průjmy s kolikovitými bolestmi břicha a následným váhovým úbytkem s projevy malabsorpce. K systémovým projevům patří horečka, mezenterální a mediastinální lymfadenopatie (12–14). Neurologické postižení se nejčastěji projevuje jako demence. Kardiální symptomatologie zahrnuje zejména endokarditidu, která je většinou diagnostikována až z resekované tkáně chlopní (15). Plicní postižení se může manifestovat kašlem, pleurálním výpotkem, plicní hypertenzí, může imitovat intersticiální plicní postižení (16–19). Popsáno je i oční postižení uveitida a chorioretinitida (20, 21) a insuficience nadledvin (22). Na kůži mohou být patrné hyperpigmentace. V laboratoři lze nalézt odchylky vyskytující se při malabsorpci (např. hypoalbuminemie), elevace CRP, leukocytóza a prodloužený protrombinový čas při deficitu vitamínu K.

Podezření na toto raritní onemocnění by mělo vzniknout u pacientů se séronegativní revmatoidní artritidou (neodpovídající na imunosupresivní terapii), generalizovanou lymfadenopatií, horečkami neznámého původu, chronickou serozitidou a demencí s časným nástupem. Racionální je ale nejprve vyloučit běžnější příčiny. V případě gastrointestinální symptomatologie je indikována biopsie tenkého střeva, nejčastěji při GFS. Endoskopický obraz může být typický promínujícími bělavými ploškami na atrofické sliznici s hemoragiemi. Histologické vyšetření pak prokáže nakupení PAS-pozitivních makrofágů s definitivním potvrzením pomocí

Obr. 1. CT břicha s KL s pro WD typickou lymfadenopatií



Obr. 2. CT hrudníku s KL s mediastinální lymfadenopatií



PCR se senzitivitou 97 % a specificitou 100 % (23). Možný je i přímý průkaz elektronovou mikroskopií. Odběr mozkomíšního moku k vyloučení postižení CNS je považován za obligátní.

Diferenciální diagnostika je široká, vyloučeny by měly být nejprve jiné příčiny malabsorpce a chronických průjmů, tuberkulóza, syndrom získané imunodeficience, nespecifické střevní

záněty, hyperthyreóza, systémová onemocnění pojiva a hyperparathyreóza.

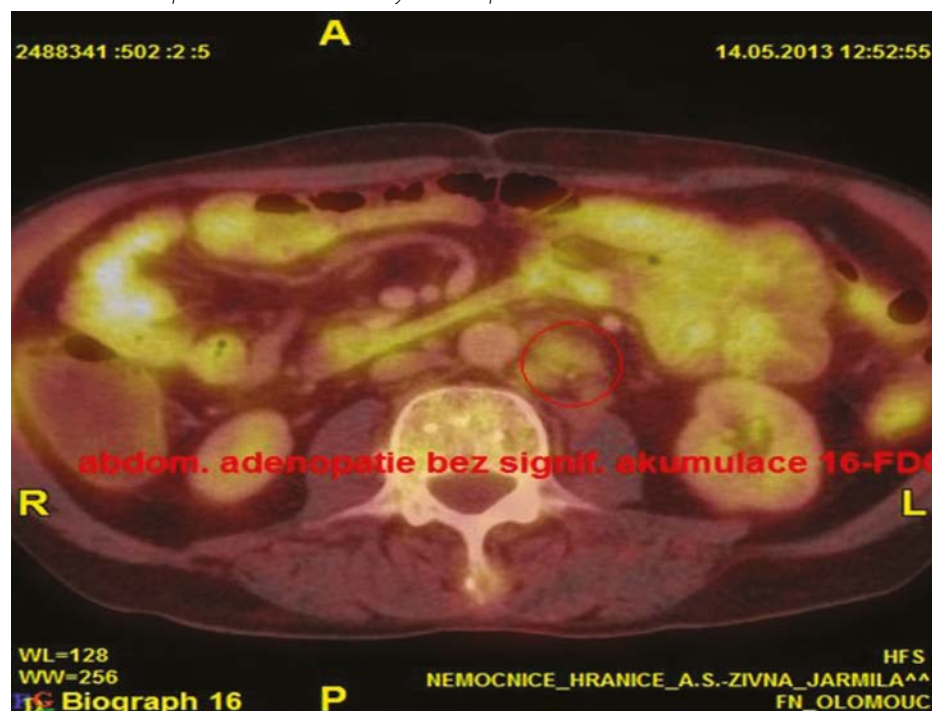
Terapie je založena na iniciální intravenózní terapii antibiotiky a na ní navazující pro-longované perorální léčbě kombinací TMP-STX. Doporučován je ceftriaxon 2 g i.v. jednou denně 14 dní následovaný podáváním TMP-STX (160 mg TMP/800 mg STX dvakrát denně po dobu 12 měsíců). Alternativou k ceftriaxonu je meropenem, při alergii na TMP/STX pak doxycyklin v kombinaci s hydroxychloroquinem (24).

Kazuistika

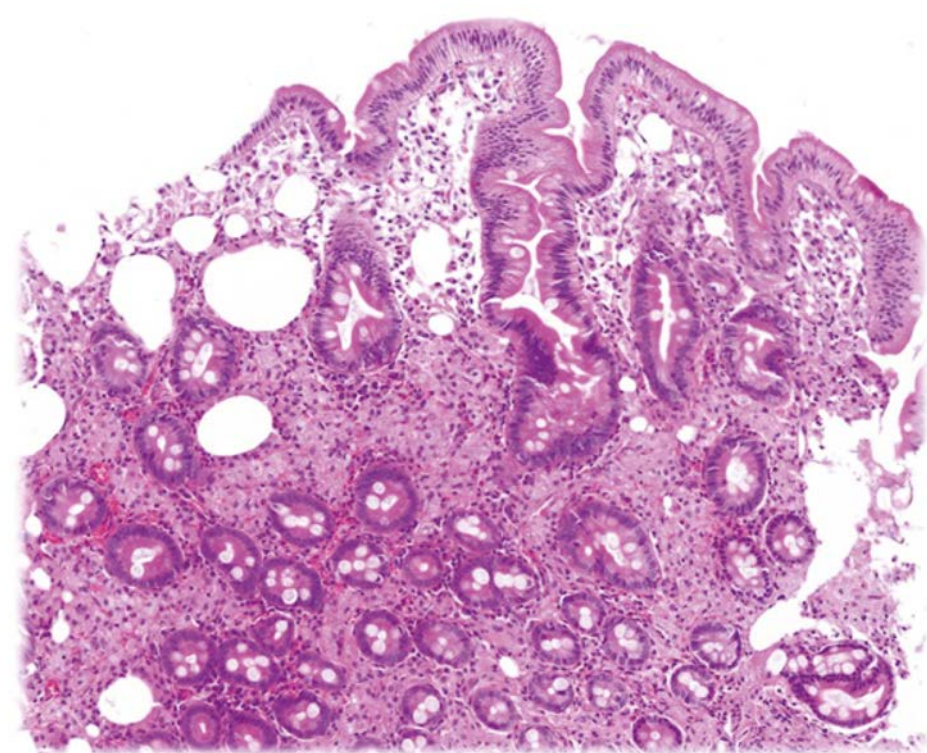
Kazuistika popisuje případ 65letého muže, který byl poprvé hospitalizován na interním oddělení v roce 2003 pro febrilie nejasné etiologie. Současně z anamnézy při přijetí vyplynuly otoky kloubů se zarudnutím trvajícím asi deset let. V osobní anamnéze mimo běžné choroby (diabetes mellitus 2. typu na dietě a stav po cholecystektomii) stojí za zmínku pneumokonióza, organický psychosyndrom a chronická burzitida levého kolenního kloubu s hydropsem a nutností opakovaných punkcí. Léčen byl inhalacími bronchodilatanci s topickými kortikosteroidy, nesteroidními antirevmatiky, antidepresivy a anxiolytiky. Z rodinné anamnézy byla známa pouze přítomnost bronchiálního astmatu u otce. Nemocný byl v invalidním důchodu pro pneumokoniózu, v předchorobí se živil jako pokladač podlahových krytin. Přiznával konzumaci 2 piv a dvou odlívek destilátu denně. Při fyzikálním vyšetření byla popsána hmatná splenomegalie. Laboratorně pak elevace CRP 80 mg/l, negativní revmatoidní faktor. Zobrazovacími vyšetřeními byla objektivizována přítomnost retikulací v obou plicních křídlech a také potvrzena splenomegalie o velikosti 15,6 × 7,2 cm. Spirometricky pak byla zachycena lehká obstrukční porucha ventilace. V dalším pátrání po nejasné etiologii teplot a elevace CRP byly doplněny transtorakální echokardiografie, gastrofibroskopie a koloskopie, vše bez podstatného nálezu. Pacient byl zaléčen antibiotiky s poklesem CRP a propuštěn s diagnostickým závěrem: parainfekční artritida. Následně byla provedena exstirpace prepatelární burzy levého kolenního kloubu.

Další hospitalizace na interním odd. proběhla až v únoru 2013, kdy byl pacient odeslán z gastroenterologické ambulance k došetření bolestí v epigastriu, chronických průjmů a váhového

Obr. 3. PET/CT s průkazem abdominální lymfadenopatie bez akumulace 16-FDG



Obr. 4. WD před léčbou – duodenum, barvení HE



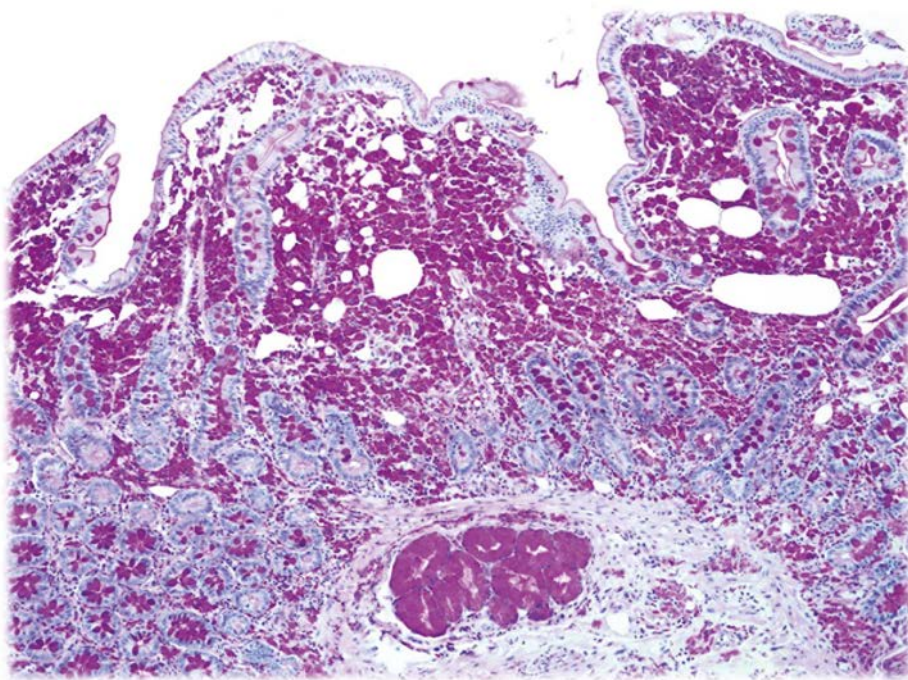
úbytku 13 kg za poslední tři měsíce. Ambulantně již byla provedena gastrofibroskopie s nálezem ezofagitidy I.–II. stupně a bulbitidy s doporučením podávání inhibitorů protonové pumpy. V mezidobě mezi hospitalizacemi bylo v roce 2006 indikováno CT plic s vysokým rozlišením, které verifikovalo centrilobulární emfyzém středního a dolního plicního pole. Nově byl pacient veden s diagnózou

HLA B27 negativní reaktivní artropatie (bolesti zápěstí, kotníků a ramen), pro kterou revmatolog dlouhodobě indikoval kortikoidy (Medrol 4 mg 1–0–0). Byl sledován na klinice pracovního lékařství pro organický psychosyndrom v rámci chronické intoxikace organickými rozpouštědly při lepení linolea. Při příjmu si pacient stěžoval na dušnost a celkovou slabost. Objektivním vyšetře-

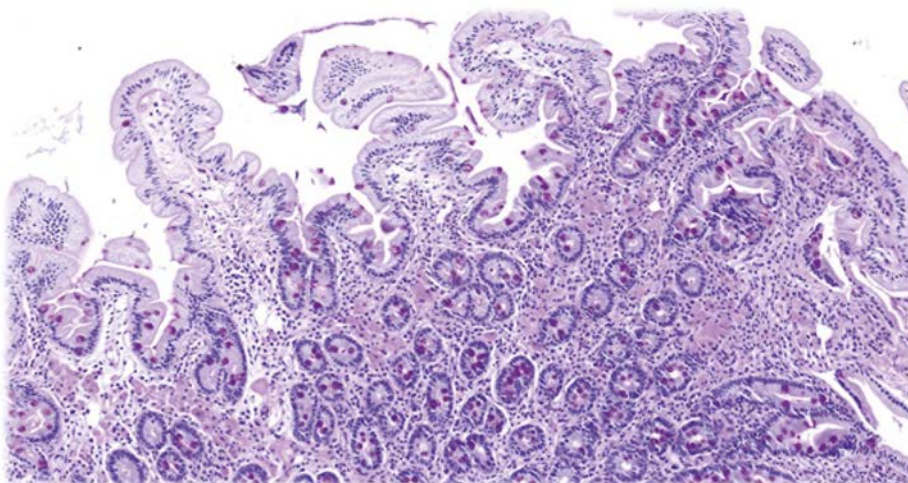
ním byly zjištěny bledé spojivky, při poslechu plic bronchitické fenomény, hepatosplenomegalie, krevní tlak 90/60 mmHg, puls 100/min, hmotnost 70 kg. Laboratorně byla potvrzena hypoalbuminémie, CRP 28 mg/l, prokalcitonin v normě, elevace kreatininu (GF 0,854 ml/s), hyperurikémie, iontová dysbalance s hyponatremií, hypokalemií a hypofolatemie. V krevním obraze dominovala pancytopenie: Leukocyty $3,3 \times 10^9/l$, Erytrocyty $2,97 \times 10^9/l$, Hemoglobin 79 g/l, Trombocyty $141 \times 10^9/l$. Základní koagulace vykazovala jen lehce prodloužený protrombinový čas na 15,9 sekund. RTG S+P pak potvrdilo stacionárně zvýšenou retikulonodulární kresbu. K došetření váhového úbytku, pancytopenie a nejasné hepatosplenomegalie bylo indikováno CT břicha s kontrastní látkou, které zachytilo hepatosplenomegalii, paraaortální lymfadenopatii, jaterní steatózu, dilataci portální a lienální žíly (obr. 1). Hematolog předběžně stav uzavírá jako pancytopenii kombinované etiologie s možným podílem hypersplenismu, deficitu folátu a indikuje punkci kostní dřeně s nálezem její hypercelularity a aktivované erytropoézy nesoucí známky deficitu železa s přiměřeným vyzráváním ostatních řad, bez známek infiltrace klonálním onemocněním. Za hospitalizace byly podány dvě transfuze erytrocytů ke korekci anemického syndromu, v terapii byl ponechán již ambulantně nasazený doxycyklin z důvodu akutní bronchitidy. Hepatosplenomegalie byla přisuzována anamnesticky průkaznému abúzu alkoholu a pacient byl propuštěn s plánem dalšího ambulantního došetření, které v důsledku nižší compliance vážne.

Další hospitalizace na interním odd. proběhla v květnu téhož roku, kdy byl nemocný přijat pro pokračující váhový úbytek (-5 kg), nechutenství, průjem, slabost a otoky dolních končetin. Vstupní laboratoř je obdobná jako při minulé hospitalizaci, stejně tak kontrolní CT břicha. Nově bylo v pátrání po příčině stavu doplněno CT hrudníku s kontrastní látkou, které popsalo pretracheálně zmnožené a zvětšené homogenní lymfatické uzliny (obr. 2) a transtorakální echokardiografie s lehkou hypertrofií LK s normální ejekční frakcí a lehkým prolapsem zadního cípu mitrální chlopně s hemodynamicky nevýznamnou mitrální regurgitací, bez perikardiálního výpotku, bez známek plicní hypertenze. Negativní bylo sérologické vyšetření na HIV, kultivace stolice včetně klostridiového toxinu aj. Substituován byl folát, železo, podáván byl pantoprazol 40 mg jednou denně, probioti-

Obr. 5. WD před léčbou – duodenum, barvení PAS prokazuje v plasmě makrofágů těla mikrobů



Obr. 6. WD po léčbě – přetrvávají PAS + makrofágy



Tab. 2. Biochemie

Biochemie	Jednotky	7. 2. 2013	6. 5. 2013	5. 6. 2013	1. 7. 2013	1. 7. 2014	29. 11. 2016
Urea	mmol/l	9,1	11,0	21,2	3,8	5,9	5,7
Kreatinin	μmol/l	122,1	143,5	219,6	74,3	119,2	94,5
Sodík	mmol/l	131	130	133	137	138	140
Draslík	mmol/l	3,7	3,1	2,4	4,2	4,2	3,9
Chloridy	mmol/l	104	104	106	105	102	
Bilirubin	μmol/l	12,9	9,2		4,8	18,1	20,5
ALT	μkat/l	0,1	0,14		0,09	1,03	1,06
AST	μkat/l	0,34	0,32		0,27	0,83	0,88
GGT	μkat/l	0,73	0,65		0,58	3,1	4,79
ALP	μkat/l	2,21	1,82		1,65	1,85	1,42
Amylaza	μkat/l	0,42	0,51		0,48	0,96	1,03
Cholesterol	mmol/l	2,04	2,46			5,95	6,47
Glukosa	mmol/l	5,8	6,05	6,09		6,04	7,23
Albumin	g/l	22	32	30		46	49
CRP	mg/l	28,6	25,0	23,4		5,4	3,7

ka, ponechána byla zavedená terapie kortikoidy. K vyloučení lymfomu a jiného maligního onemocnění byla naplánována pozitronová emisní tomografie s počítačovou tomografií (PET/CT) a biopsie uzliny. Pacient byl přeložen na odd. následné péče, kde provedené PET/CT pouze potvrdilo předchozí CT nálezy mediastinální a abdominální lymfadenopatie se splenomegalií a neprokázalo patologickou akumulaci fludeoxyglukózy (obr. 3). Nadále trvaly průjemy s kachektizací a progredovala hypokalemie. V rámci gastroenterologického konzilia bylo s ohledem na kliniku (průjemy, artralgie, lymfadenopatie) doporučeno zopakovat GFS s cíleným odběrem z duodena k vyloučení WD. Zvažován byl mimo jiné i neuroendokrinní tumor. Endoskopický obraz byl typický, patrné bylo velmi těsné nakupení bělavých políček v duodenu, odebrány tři vzorky na biopsii. V histologickém obraze bylo dobře patrné nakupení četných makrofágů s přítomností výrazně pozitivního PAS pozitivního materiálu v jejich plazmě (obr. 4, 5). Nález byl verifikován PCR i stanovením protilátek. Pacient byl zaléčen ceftriaxonem 2 g i.v. 14 dní a následně podán TMP-STX dvakrát denně (Cotrimoxazol

AL forte tbl.). Efekt iniciální antibiotické terapie byl výrazný, ke zlepšení celkového stavu došlo již po týdnu. Z důvodu posouzení CNS postižení byl přivolán neurolog, který konstatuje subklinickou polyneuropatii a lumbální punkci s vyšetřením likvoru již neindikuje. Oční vyšetření bylo negativní. Podávána byla symptomatická terapie malabsorpčního syndromu – železo, folát, vit. B12, vit. D a kalcium, sipping.

Při dalších kontrolách v gastroenterologické ambulanci v průběhu let 2013–16 byl pacient zcela asymptomatický, dochází k nárůstu hmotnosti s rozvojem obezity a metabolického syndromu s nutností nasazení statinů a metforminu. Při kontrolní GFS v červenci 2014 byla vidět téměř úplná regrese dříve popsaných změn, přetrvávalo drobné bělavé políčkování v duodenu. Histologie prokázala perzistující nakupení PAS pozitivních makrofágů menšího rozsahu, PCR bylo již ale negativní (obr. 6), což jednoznačně svědčí pro remisi. Na kontrolním snímku plic v roce 2016 nebyly patrné dříve opakovaně popisované intersticiální plicní změny a kontrolní ultrazvuk prokázal podstatnou regresi hepatosplenomegalie.

Závěr

Popsaný případ WD je typický svým o léta předcházejícím kloubním postižením, které zůstalo skryto pod dg. séronegativní artritidy, pro kterou byly mylně podávány kortikoidy. Plicní postižení v rámci WD je dle názoru autora pravděpodobné, vzhledem k regresi změn na snímku plic po léčbě. O postižení CNS, které se mohlo skrývat pod diagnózou organického psychosyndromu, lze zpětně pouze spekulovat. Do přirozeného průběhu onemocnění pravděpodobně zasáhly z různých důvodů podávaná antibiotika, kortikosteroidy a imunodeficit při chronickém abúzu alkoholu.

Pomýšlet na tuto zajímavou diagnózu by měli kromě všeobecných internistů a gastroenterologů i revmatologové, kardiologové, hematologové a neurologové. Diagnostickou metodou volby je pak relativně nenáročná a bezpečná biopsie z duodena, která by měla být provedena ve všech případech nejasné anémie a chronických průjmů i v případě makroskopicky normálního endoskopického obrazu. Antibiotická terapie bývá ve většině případů úspěšná.

LITERATURA

- Whipple GH. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1907; 18: 382.
- Black-schaffer B. The tinctoral demonstration of a glycoprotein in Whipple's disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 72: 225.
- Wilson KH, Blitchington R, Frothingham R, Wilson JA. Phylogeny of the Whipple's-disease-associated bacterium. *Lancet* 1991; 338: 474.
- Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 293.
- Puéchal X Whipple's disease *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013; 72: 797–803.
- Puéchal X*, Fénollar F*, Raoult D. Whipple's disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 55–66.
- Schöniger-Hekele M, Petermann D, Weber B, et al. *Tropheryma whippelii* in the environment: survey of sewage plant influents and sewage plant workers. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73: 2033–2035.
- Fénollar F, Laouira S, Lepidi H, et al. Value of *Tropheryma whippelii* quantitative polymerase chain reaction assay for the diagnosis of Whipple disease: usefulness of saliva and stool specimens for first-line screening. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 659–667.
- Raoult D, Fénollar F, Rolain JM, et al. *Tropheryma whippelii* in children with gastroenteritis. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 776–782.
- Bousbia S, Papazian L, Auffray JP, et al. *Tropheryma whippelii* in patients with pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 258–263.
- Marth, T. (2015). Systematic review: Whipple's disease (*Tropheryma whippelii* infection) and its unmasking by tumour necrosis factor inhibitors. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 41(8), 709–724.
- Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, et al. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 179.
- Moos V, Schneider T. Changing paradigms in Whipple's disease and infection with *Tropheryma whippelii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 1151.
- Günther U, Moos V, Offenmüller G, et al. Gastrointestinal diagnosis of classical Whipple disease: clinical, endoscopic, and histopathologic features in 191 patients. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e714.
- Lepidi H, Fénollar F, Dumler JS, et al. Cardiac valves in patients with Whipple endocarditis: microbiological, molecular, quantitative histologic, and immunohistochemical studies of 5 patients. *J Infect Dis* 2004; 190: 935.
- Riemer H, Hainz R, Stain C, et al. Severe pulmonary hypertension reversed by antibiotics in a patient with Whipple's disease. *Thorax* 1997; 52: 1014.
- Urbanski G, Rivereau P, Artru L, et al. Whipple disease revealed by lung involvement: a case report and literature review. *Chest* 2012; 141: 1595.
- Damaraju D, Steiner T, Wade J, et al. Clinical problem-solving. A Surprising Cause of Chronic Cough. *N Engl J Med* 2015; 373: 561.
- Lagier JC, Papazian L, Fenollar F, et al. *Tropheryma whippelii* DNA in bronchoalveolar lavage samples: a case control study. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 875.
- Rickman LS, Freeman WR, Green WR, et al. Brief report: uveitis caused by *Tropheryma whippelii* (Whipple's bacillus). *N Engl J Med* 1995; 332: 363.
- Razonable RR, Pulido JS, Deziel PJ, et al. Chorioretinitis and vitritis due to *Tropheryma whippelii* after transplantation: case report and review. *Transpl Infect Dis* 2008; 10: 413.
- Vital Durand D, Gérard A, Rousset H. [Neurological manifestations of Whipple disease]. *Rev Neurol (Paris)* 2002; 158: 988.
- Ramzan NN, Loftus E Jr, Burgart LJ, et al. Diagnosis and monitoring of Whipple disease by polymerase chain reaction. *Ann Intern Med* 1997; 126: 520.
- Dolmans, Ruben A. V. et al. „Clinical Manifestations, Treatment, and Diagnosis of *Tropheryma Whippelii* Infections.” *Clinical Microbiology Reviews* 30.2 (2017): 529–555.