

Trudności diagnostyczne u pacjenta z chorobą Whipple'a

Diagnostic difficulties in a patient with Whipple's disease

Wiesława Rogoza-Mateja¹, Dariusz Bielicki¹, Andrzej Smereczyński¹, Stanisław Woyke²,
Halina Jaroszewicz-Heigelmann¹, Teresa Starzyńska¹

¹Katedra i Klinika Gastroenterologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

²Zakład Patomorfologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Przegląd Gastroenterologiczny 2010; 5 (4): 222–225
DOI: 10.5114/pg.2010.14447

Słowa kluczowe: choroba Whipple'a, diagnostyka, leczenie.

Key words: Whipple's disease, diagnosis, treatment.

Adres do korespondencji: lek. med. Wiesława Rogoza-Mateja, Katedra i Klinika Gastroenterologii, Pomorska Akademia Medyczna, ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin, tel. +48 91 425 32 11, faks +48 91 425 32 11, e-mail: kgastro@sci.pam.szczecin.pl

Streszczenie

Choroba Whipple'a jest infekcyjną chorobą układową. Jej objawy (ból stawów, utrata masy ciała, biegunka i ból brzucha) nie są specyficzne, co powoduje trudności diagnostyczne. Pomimo że schorzenie jest znane od ponad 100 lat, w piśmiennictwie światowym opisano dotychczas tylko ok. 1000 przypadków. W pracy przedstawiono pacjenta z chorobą Whipple'a, omawiając diagnostykę oraz najnowsze zasady leczenia.

Wstęp

Choroba Whipple'a jest bardzo rzadką, wieloukładową, przewlekłą chorobą o etiologii bakteryjnej. Pierwszy raz została opisana jako lipodystrofia jelitowa w 1907 r. przez amerykańskiego patologa George'a H. Whipple'a [1]. Od tego czasu aż do lat 80. XX w. opisano jedynie 696 przypadków tego schorzenia, a obecnie rozpoznaje się ok. 30 przypadków rocznie [2]. W Polsce doniesienia na temat tej choroby są sporadyczne [3]. Czynnikiem etiologicznym choroby Whipple'a jest Gram-dodatnia laseczka *Tropheryma whipplei*, należąca do grupy *Actinomycetes* oraz zbliżona antygenowo do paciorkowców grupy B oraz do *Shigella flexneri* [4]. Choroba występuje najczęściej u mężczyzn w średnim wieku, rasy białej, pochodzenia europejskiego, najprawdopodobniej predysponowanych genetycznie do kolonizacji przez *Tropheryma whipplei* przewodu pokarmowego, układu limfatyczno-sięcieczkowego oraz ośrodkowego układu nerwowego [5, 6]. U ok. 70% chorych stwierdza

Abstract

Whipple's disease is an infectious systemic illness. The symptoms (arthralgias, weight loss, diarrhoea and abdominal pain) are not specific, which causes diagnostic difficulties. Despite the illness being well known for over a hundred years there are only about 1000 cases described in the literature. We report a patient with Whipple's disease with a review of recent diagnostic and therapeutic strategy.

się ból stawów, a u 15% biegunkę, utratę masy ciała i ból brzucha. Wśród rzadziej występujących objawów należy wymienić przede wszystkim: gorączkę, ataksję mózdkową, demencję, oftalmoplegię, oczopląs, drgawki, mioklonie, duszność, zapalenie wsierdza, mięśnia sercowego lub osierdza, wysiękowe zapalenie płucnej oraz hiperpigmentację skóry [7, 8]. W ustaleniu rozpoznania decydujące znaczenie ma badanie histopatologiczne zajętej w przebiegu choroby tkanki wraz z oceną badanego materiału pod kątem obecności piankowatych, PAS-dodatnich makrofagów [7]. Jeżeli pobrany drogą biopsji materiał nie nadaje się do oceny histopatologicznej, należy rozważyć wykonanie badania danej tkanki techniką reakcji polimerazy łańcuchowej (*polymerase chain reaction* – PCR) [7].

Leczenie choroby jest długotrwałe. Przez wiele lat w terapii stosowano przewlekle tetracykliny, jednak nawroty choroby występowały u 30% pacjentów. Obecnie zaleca się 2-tygodniowe, dożylnie podanie ceftria-

ksonu w dawce 1 × 2 g, a następnie przez rok doustnie trimetoprimu/sulfametoksazolu w dawce 2 × 960 mg, co zmniejsza ryzyko wystąpienia nawrotów [9]. W razie nawrotu choroby należy zwiększyć dawkę ceftriaksonu do 2 × 2 g dziennie oraz wydłużyć leczenie do 4 tyg. W większości przypadków przy prawidłowym leczeniu rokowanie jest dobre. Prognozę pogarszają zajęcie ośrodkowego układu nerwowego oraz nawroty choroby.

Objawy choroby Whipple'a nie są specyficzne, co często powoduje trudności diagnostyczne i opóźnienie rozpoznania. Chociaż schorzenie znane jest od ponad 100 lat, w piśmiennictwie światowym opisano dotychczas niespełna 1000 przypadków. W niniejszej publikacji autorzy przypominają o tej rzadkiej i ciekawej chorobie, przedstawiając ją, omawiając symptomatologię, problemy z rozpoznaniem, obrazy endoskopowe, ultrasonograficzne oraz leczenie w odniesieniu do omawianego chorego i najnowszego piśmiennictwa.

Opis przypadku

Mężczyzna, lat 65, z rozpoznaną w Klinice Gastroenterologii Pomorskiej Akademii Medycznej (PAM) w 2006 r. chorobą Whipple'a, został przyjęty ponownie do Kliniki z powodu nawrotu choroby.

Trzydzieści lat wcześniej u chorego wystąpiły bóle stawów i brzucha, biegunki z towarzyszącą gorączką, utrata masy ciała (20 kg) i postępujące osłabienie. Początkowo podejrzewano przede wszystkim chorobę nowotworową, jednak wyniki badań obrazowych jamy brzusznej były prawidłowe. Po roku poszukiwań przyczyny dolegliwości pacjent był w stanie ogólnym ciężkim,

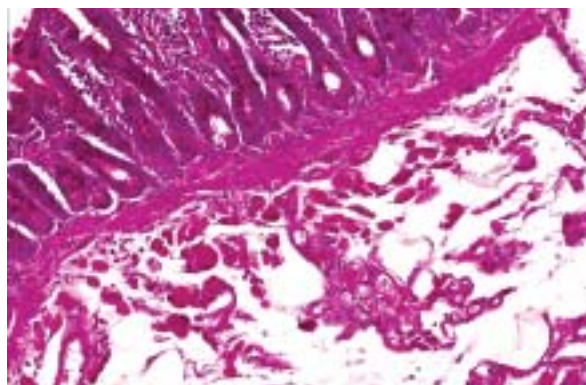
wyniszczony, przebywał głównie w łóżku. Wykonano laparotomię zwiadowczą, stwierdzając powiększone węzły chłonne krezki jelita cienkiego. Na podstawie badania histopatologicznego węzłów rozpoznano sarkoidozę. Chory otrzymał glikokortykosteroidy, które brał przewlekłe przez prawie 13 lat. Leki poprawiły apetyt, pacjent zwiększył masę ciała, zmniejszyło się osłabienie i bóle stawów, ale nie ustępowała gorączka. Od tego czasu chory był wielokrotnie hospitalizowany z powodu stanów gorączkowych, bólów brzucha z towarzyszącą biegunką, bólów głowy i stawów nasilonych w okresie rzutów gorączki, osłabienia oraz epizodu wysiękowego zapalenia osierdzia. Wykluczono choroby tkanki łącznej oraz ponownie nowotwór. Poprawę na około miesiąc przynosiły antybiotyki, które pacjent brał po konsultacji z lekarzem i na własną rękę w czasie gorączki.

W 2006 r. pacjent został skierowany do Kliniki autorów niniejszej pracy z podejrzeniem choroby Whipple'a w celu wykonania endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego. Potwierdzenie choroby uzyskano na podstawie badania histopatologicznego materiału pobranego w czasie endoskopii z części zstępującej dwunastnicy. Nie stwierdzono zmian w makroskopowej ocenie endoskopowej. W badaniu mikroskopowym biopatów pobranych z części zstępującej dwunastnicy opisano liczne nacieki zapalne, ze znaczną domieszką komórek plazmatycznych w błonie śluzowej, natomiast w błonie podśluzowej – charakterystyczne dla choroby Whipple'a – wiele makrofagów o obfitej, piankowatej cytoplazmie, zawierającej PAS-dodatnie ziarnistości. Lekarz prowadzący spoza Kliniki w leczeniu zastosował



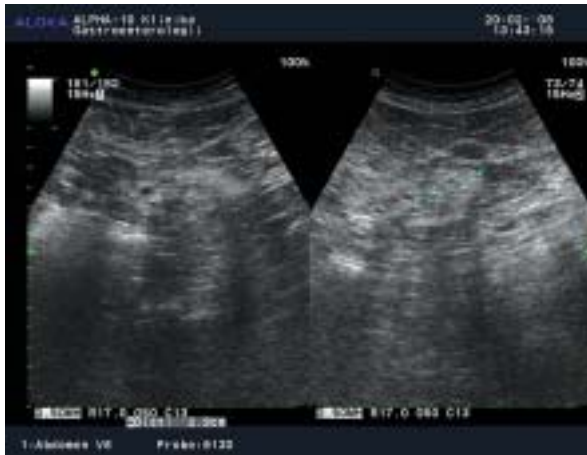
Ryc. 1. Endoscopia górnego odcinka przewodu pokarmowego. Kosmki części zstępującej dwunastnicy z białymi „depozytami” – wynik poszerzenia naczyń limfatycznych

Fig. 1. Endoscopy. Villi of the descending duodenum with the white “deposit” – an effect of dilatation of lymphatic vessels



Ryc. 2. Badanie histopatologiczne wycinków pobranych z części pozaopuszkowej dwunastnicy. PAS-dodatnie barwienie w cytoplazmie makrofagów błony podśluzowej jelita cienkiego. Powiększenie 100×

Fig. 2. Histopathology. PAS (+) staining in the cytoplasm of macrophages of small intestine submucosa. 100× magnification



Ryc. 3. Badanie USG jamy brzusznej. Widoczne są powiększone, maksymalnie do 2 cm, hiperechogeniczne węzły chłonne krezkowe

Fig. 3. Ultrasonography. Enlargement, maximum to 2 cm, hyperechogenic mesenteric lymph nodes



Ryc. 4. Endoskopia kapsułkowa. Obraz błony śluzowej jelita cienkiego z białymi „depozytami” wynikającymi z poszerzenia naczyń limfatycznych

Fig. 4. Capsule endoscopy. The small intestine mucosa with the white “deposit” – an effect of dilatation of lymphatic vessels

doustnie doksycylinę w dawce 2 × 100 mg przez rok, uzyskując ustąpienie dolegliwości, niestety, w 3. mies. po odstawieniu leków objawy powróciły.

W chwili przyjęcia do Kliniki Gastroenterologii PAM chory zgłaszał uogólnione bóle stawów, głównie stawu

barkowego i łokciowego prawego, z ograniczeniem ruchomości i pobolewania brzucha. W badaniu przedmiotowym z odchyłen stwierdzono rumień twarzy i ograniczenie ruchomości prawego stawu barkowego, a w badaniach dodatkowych nieznaczną niedokrwistość normocytarną (Hb 12,8 g/dl, MCV 88,5 fl) oraz zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (28,8 mg/l). W wykonanej gastroduodenoskopii w części zstępującej dwunastnicy uwidoczniło kosmki z białymi „depozytami” (ryc. 1.) i ponownie pobrano wycinki. Wynik badania histopatologicznego był podobny do opisu z 2006 r. (w błonie podśluzowej były obecne liczne makrofagi o obfitej, piankowatej cytoplazmie, zawierającej PAS-dodatnie ziarnistości) (ryc. 2.). W wykonanym badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej uwidoczniło w pogrubiałej krezce jelita cienkiego kilka węzłów chłonnych o średnicy do 2 cm o wzorcu hiperechogenicznym (ryc. 3.), ponadto kamicę żółciową i nerkową oraz torbiel nerki lewej.

Na podstawie wykonanych badań ustalono rozpoznanie nawrotu choroby Whipple’a. Do leczenia włączono ceftriakson dożylnie na 4 tyg. w dawce 2 × 2 g, a następnie trimetoprim/sulfametoksazol w dawce 2 × 960 mg przez rok, uzyskując całkowite ustąpienie dolegliwości. W kontrolnej endoskopii ponownie stwierdzono obecność białych nalotów na kosmkach w części pozaopuszkowej dwunastnicy. Również w badaniu histopatologicznym wycinków pobranych w czasie endoskopii wykazano obecność piankowatych, PAS-dodatnich makrofagów. W endoskopii kapsułkowej uwidoczniło na całym obszarze jelita cienkiego kosmki wypełnione biało-żółtymi „depozytami” (ryc. 4.).

Omówienie

Choroba Whipple’a występuje bardzo rzadko. Objawy tego schorzenia nie są specyficzne i mogą sugerować inne choroby, w tym gastrologiczne, reumatyczne, kardiologiczne, neurologiczne, hematologiczne oraz sarkoidozę. U przedstawionego chorego autorzy pragnęli zwrócić uwagę na trudności diagnostyczne i terapeutyczne w przebiegu choroby Whipple’a. Od pojawienia się pierwszych objawów do ustalenia prawidłowego rozpoznania minęło 13 lat! W tym czasie na podstawie badań histopatologicznych powiększonych węzłów chłonnych jelita cienkiego postawiono diagnozę sarkoidozy, w związku z czym wdrożono steroidoterapię.

Choroba Whipple’a charakteryzuje się występowaniem niespecyficznej, zwiastującej fazy, z dominującą artropatią, po której następuje faza stabilna, z przewagą bólów brzucha oraz biegunki z utratą masy ciała. Bez immunosupresji średni czas między fazą zwiastującą a stabilną wynosi ok. 6 lat, natomiast terapia immunosupresyjna powoduje zwykle skrócenie tego

czasu, co sugeruje, że leczenie to może nasilać replikację *Tropheryma whipplei*. Całość obrazu klinicznego oraz fakt, że zmiany w węzłach chłonnych w przebiegu zakażeń mogą imitować ziarniniaki tworzące się w przebiegu sarkoidozy, świadczą o tym, że rozpoznanie sarkoidozy u opisywanego chorego było najprawdopodobniej rozpoznaniem błędnym [10].

W trakcie diagnostyki, oprócz wykonanej gastroduodenoskopii z pobraniem wycinków z błony śluzowej jelita cienkiego, które jest badaniem z wyboru przy podejrzeniu choroby Whipple'a, autorzy wykonali u pacjenta również badanie USG jamy brzusznej z oceną wielkości i echogeniczności węzłów chłonnych krezki jelit, uzyskując typowy dla tej choroby obraz powiększonych i hiperechogenicznych (jasnych!) węzłów chłonnych.

Obraz endoskopowy w chorobie Whipple'a nie jest specyficzny i przybiera różne formy. Błona śluzowa dwunastnicy i jelita cienkiego może być prawidłowa, tylko przekrwiona i obrzęknięta, może także być pokryta białym, cętkowatym wzorem (białe plamy), natomiast kosmki często sprawiają wrażenie obrzękniętych, z biało-żółtymi depozytami w środku [11]. Nieprawidłowy obraz wynika z poszerzenia naczyń limfatycznych.

Dodatkowym powodem przedstawienia chorego jest bardzo dobry efekt terapeutyczny nowoczesnego leczenia. Początkowa terapia tetracykliną okazała się nieskuteczna, a objawy choroby pojawiły się ponownie po 3 mies. od zakończenia przyjmowania leków. Dopiero dożylne podanie ceftriaksonu, a następnie doustnie trimetoprimu/sulfometaksazolu spowodowało ustąpienie choroby. Obecnie pacjent pozostaje pod opieką Poradni Gastrologicznej i cieszy się pełnym zdrowiem. Minął rok od zakończenia leczenia.

Piśmiennictwo

1. 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: 382-91.
2. Apstein MD, Calderwood SB, Schneider T. Whipple's disease. *UpToDate* 2008; version 16.2.
3. Piaścik M, Madejska I, Bednarczuk A i wsp. Choroba Whipple'a – rzadka przyczyna zespołu złego wchłaniania. *Przegl Gastroenterol* 2008; 3: 302-9.
4. Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 293-301.
5. Street S, Donoghue HD, Neild GH. *Tropheryma whippelii* DNA in saliva of healthy people. *Lancet* 1999; 354: 1178-9.
6. Zinkernagel AS, Gmür R, Fenner L, et al. Marginal and subgingival plaque – a natural habitat of *Tropheryma whippelii*? *Infection* 2003; 31: 86-91.
7. 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: 170-84.
8. Bowles KM, Muller AF, Ilesley IC. A 35-year-old with swollen knees who had recurrent fever and pericarditis, then diarrhoea before getting better. *Lancet* 1996; 348: 1356.
9. Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 55-66.
10. Schilstra A, Rottoli P, Jacobs JA, et al. Case studies to explore the pitfalls in the diagnosis of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006; 23: 135-40.
11. Kolfenbach S, Mönkemüller K, Röcken C, Malfertheiner P. Whipple's disease: magnification endoscopy and histological characteristics. *Endoscopy* 2008; 40: 112.