

Whipples sygdom hos uafklaret, ældre patient med stort vægttab og gastrointestinale symptomer

Marie Bjødstrup Jensen¹, Marek Stawowy² & Jens Christiansen¹

KASUISTIK

1) Patologisk Institut, Regionshospitalet Randers

2) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Randers

Ugeskr Læger
2014;176:V12120724

Whipples sygdom er en multisystemisk infektionssygdom, der er forårsaget af bakterien *Tropheryma whipplei*. Sygdommen rammer især midaldrende hvide mænd med en årlig incidens på < 1 pr.

1.000.000 [1, 2]. Gastrointestinale symptomer dominerer, men mange andre organsystemer kan være involveret, hvilket gør sygdommen til en diagnostisk udfordring for både klinikere og patologer. Uden behandling er sygdommen som regel dødelig.

SYGEHISTORIE

En 70-årig mand blev henvist fra egen læge til udredning for okkult cancer. Han var seks år forinden blevet udredt for en migrerende reumafaktornegativ arthritis, og nu havde han vægttab, dyspnø og ødem-tendens. Dette skulle blive begyndelsen på et omfattende udredningsforløb, som kom til at strække sig over de næste 18 mdr., og hvor mange forskellige diagnoser blev overvejet og forkastet (Tabel 1). I løbet af perioden forværredes patientens almentilstand drastisk pga. hans fortsatte vægttab (i alt 30 kg), som til sidst nød-

vendiggede sondeernæring. Især gastrointestinale symptomer som obstipation, diarré, hepatomegali og ascites dominerede, men også kutane forandringer i form af fortykkede violette områder blev bemærket. På et tidspunkt blev der på vital indikation forsøgt højdosisprednisolonbehandling, hvorpå patienten viste bedringstegn. I samme periode var han dog i behandling med intravenøst (i.v.) givet cefotaxim for en mulig peritonitis, og ved en reumatologisk vurdering blev det efterfølgende dementeret, at der skulle være tale om en bindevævslidelse.

I hele forløbet sås der vedvarende forhøjede inflammatoriske parametre (C-reaktivt protein-koncentration 80 mg/l, sænkingsreaktion 90 mm/t.) samt lav albumin-, natrium- og hæmoglobinkoncentration.

Ved flere computertomografier og positronemissionstomografier/computertomografier blev der konstateret forstørrede lymfeknuder (op til 3 cm i diameter) i mediastinum og intestinallyt. Der blev forsøgt diagnostisk laparoskopi mhp. eksstirpation af lymfeknuderne intestinallyt, men udtalte inflammatoriske forandringer omkring tyndtarmene forhindrede dette. En overfladisk biopsi fra tyndtarmskrøset viste histologisk inflammation og fedtnekrose uden påviseligt lymfeknudevæv. Ved en tidlig gastroskopi var der blevet fundet normale forhold, men der var ikke blevet taget nogen biopsier. Ved en reskopi efter 18 mdr.s udredning blev der i duodenum slimhinde fundet små hvide prikker, og biopsier herfra viste forandringer, der var forenelige med Whipples sygdom (Figur 1 A og B). Sparsomt restmateriale blev sendt til polymerasekædereaktions (PCR)-analyse, men uden positivt resultat. Biopsien fra tyndtarmskrøset blev genundersøgt, og man fandt forandringer, som tydede på Whipples sygdom (Figur 1 C og D). Snit herfra blev sendt til PCR-analyse, hvorved tilstedeværelse af DNA fra *T. whipplei* blev bekræftet. Patienten blev herefter sat i behandling med i.v. givet ceftriaxon i to uger med god klinisk og paraklinisk effekt. Han viste fortsat klinisk fremgang på vedligeholdelsesbehandling med trimethoprim-sulfamethoxazol.

DISKUSSION

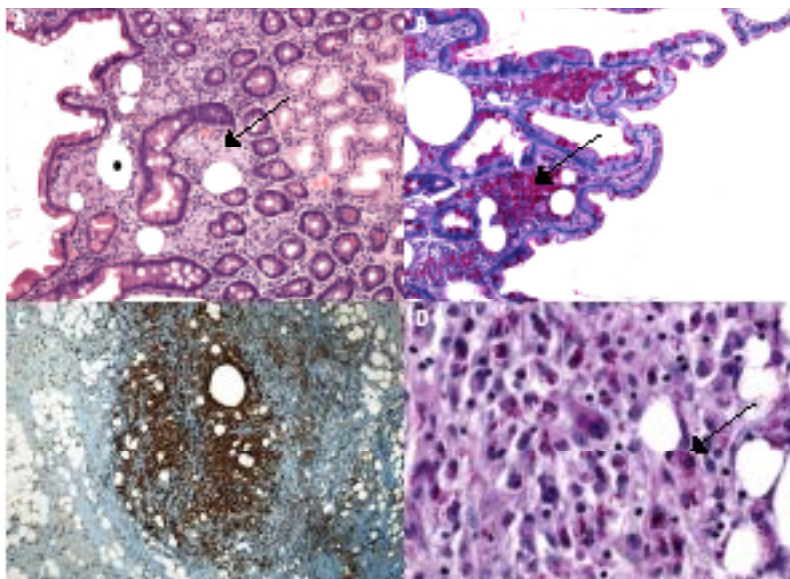
Patienten i sygehistorien havde en klassisk Whipples sygdom. Således var forløbet domineret af gastrointestinale symptomer, hvor vægttabet og det medfølgende *wasting*-syndrom var centralt. Herudover be-

TABEL 1

Udvalgte diagnoser, som blev overvejet i udredningsforløbet for patienten i sygehistorien

<i>Maligne</i>
Okkult cancer
Malign lymfom
Coloncancer
<i>Gastrointestinale</i>
Levercirrose
Autoimmun hepatitis
Eksokrin pankreas-insufficiens
Mb. Crohn
Cøliaki
Enteropati
Eosinofil enterit
Mesenteriel vaskulitis
Tarmiskæmi pga stenose i tyndtarmskar
<i>Reumatologiske/autoimmune</i>
Dermatomyositis
Sklerodermi
Vaskulitis generelt
Polyarteritis nodosa
Ukendt autoimmun sygdom
<i>Kardiopulmonale</i>
Kardial inkomensation
Kronisk obstruktiv lungelidelse

FIGUR 1



Mikroskopisk diagnostik af Whipples sygdom i biopsier fra duodenum (A og B) og tyndtarmskrøvs (C og D). **A.** Lamina propria infiltreret med makrofager (pil), dilaterede lymfekar (*). Hæmatoxylin-eosin-farvning $\times 100$. **B.** *Periodic acid-Schiff* (PAS)-positive inklusioner i makrofagernes cytoplasma (pil). PAS/diastase $\times 100$. **C.** Inflammatorisk infiltrat bestående af makrofager (*cluster of differentiation 68* $\times 40$). **D.** PAS-positive inklusioner i makrofagernes cytoplasma (pil). PAS/diastase $\times 400$.

skrives der ved Whipples sygdom ofte et prodromal stadium med ledsymptomer, som typisk er opstået adskillige år forud for sygdomsdebuten [3].

Til trods for at Whipples sygdom er sjælden, er *T. whipplei* allestedsnærværende i miljøet. Bakteriens naturlige reservoir er ikke fastslået, men dens tilstedeværelse i spildevand fra landområder tyder på en oprindelse i landbruget [2]. Transmissionen til mennesker menes at ske oralt, og fra tyndtarmen kan der via den mesenterielle lymfedrænage ske disseminering til næsten alle organsystemer, inkl. centralnervesystemet (CNS), hvor infektionen også kan være asymptomatisk [4]. Patienter, hos hvem man har mistanke om Whipples sygdom, skal have taget biopsier fra duodenum [1, 2]. Disse skal undersøges for *Periodic acid-Schiff*-positive makrofager, og endelig konfirmation kan ske ved PCR-analyse. Differentialdiagnostisk skal tilstedeværelsen af syrefaste stave udelukkes ved Ziehl-Neelsen-farvning [5]. Behandlingen består af to ugers i.v.-behandling med ceftriaxon, som har god penetrans til CNS, efterfulgt af et års behandling med trimethoprim-sulfamethoxazol (hvor sulfamethoxazol er det virksomme stof) [1, 2].

Den diagnostiske udfordring ligger i sygdommens sjældenhed og det brede spektrum af symptomer. Patienterne får derfor ofte stillet diagnosen med en væsentlig forsinkelse. Ved en diagnostisk uafklaret midaldrende/ældre patient med vægttab samt gastrointestinale symptomer, ofte kombineret med multiorgansymptomer, bør Whipples sygdom udelukkes/bekræftes ved tyndtarmsbiopsi og efterfølgende PCR-undersøgelse.

SUMMARY

Marie Bjødstrup Jensen, Marek Stawowy & Jens Christiansen:

Whipple's disease in an elderly patient with a substantial weight loss and gastrointestinal symptoms

Ugeskr Læger 2014;176:V12120724

Whipple's disease is a multisystemic infection with *Tropheryma whipplei* often characterised by its gastrointestinal involvement. However, due to the broad spectrum of unspecific symptoms, the diagnosis is often delayed. We report a case of a 70 year-old-man, who presented with extensive weight loss and lymphadenopathy. The diagnosis of Whipple's disease was made 18 months later on a duodenal biopsy. Retrospectively, it was discovered that a mesenterial biopsy taken earlier also revealed signs of Whipple's disease. Clinicians and pathologists need to be aware of this very rare and potentially fatal disease.

KORRESPONDANCE: Marie Bjødstrup Jensen, Patologisk Institut, Regionshospitalet Randers, Skovlyvej 1, 8930 Randers NØ. E-mail: marie_bjoedstrup@hotmail.com

ANTAGET: 12. februar 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 15. juli 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: Gorm Søndergaard, Patologisk Institut, Regionshospitalet Viborg, takkes for venligt udlån af histologisk præparat.

LITTERATUR

- Schneider T, Moos V, Loddenkemper C et al. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2008;8:179-90.
- Moos V, Schneider T. Changing paradigms in Whipple's disease and infection with *Tropheryma whipplei*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:1151-8.
- Desnues B, Moussawi KA, Fenollar F. New insights into Whipple's disease and *Tropheryma whipplei* infections. *Microbes Infect* 2010;12:1102-10.
- Afshar P, Redfield DC, Higginbottom PA. Whipple's disease: a rare disease revisited. *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12:263-9.
- Sagaert X, Tousseyn T, Hertogh GD et al. Macrophage-related diseases of the gut: a pathologist's perspective. *Virchows Arch* 2012;460:555-67.