

## Ismeretlen eredetű láz seronegatív spondylarthropathiával: Whipple-kór

Gaál János dr.<sup>1</sup>, Bubán Tamás dr.<sup>2</sup>, Hargitai Zoltán dr.<sup>2</sup>, Szakáll Szabolcs dr.<sup>2</sup>,  
Jeney Csaba dr.<sup>3</sup>, Surányi Péter dr.<sup>1</sup>, Várvolgyi Csaba dr.<sup>2</sup>

1. Kenézy Gyula Kórház
2. Debreceni egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Debrecen
3. Magyar Honvédség Központi Honvédkórház Központi Laboratórium, Budapest

A szerzők egy 59 éves férfibeteg esetét ismertetik, akit 13 éve fennálló intermittáló polyarthralgia, seronegatív polyarthritisz, majd 5 éve kezdődött lázas állapot, progresszív fogyás miatt különféle intézetekben kiterjedten vizsgáltak kézzelfogható eredmény nélkül. A háttérben végül PCR-rel és elektronmikroszkópos vizsgálattal is bizonyíthatóan Whipple-kór igazolódott. Tartós tetracyclin majd sulfamethoxazol-trimetoprim terápia mellett láza megszűnt, ízületi panaszai minimálisak, általános állapota kielégítő. Az eset kapcsán a szerzők részletesen tárgyalják a Whipple-kór és a mozgásszervi tünetek kapcsolatát.

### FEVER OF UNKNOWN ORIGIN WITH SPONDYL- ARTHROPATHY: WHIPPLE'S DISEASE

The authors present the case of a 59-year-old male patient who has had intermittent Polyarthralgia, seronegative Spondarthritis for 13 years coupled with fever and progressive weight loss int he last 5 years and has been treated in different institutions without definitive results. Finally Whipple's disease was proved using PCR and electronmicroscopic investigation. Following tetracyclin and later sulphamethoxazol-trimetoprim treatment his fever terminated, the joint complaints became minimal and his general condition is satisfactory. Based on this case study the authors discuss the relationship of Whipple's disease and bone and joint symptoms in detail.

**KULCSSZAVAK:** Whipple-kór, polyarthritisz

**KEY-WORDS:** Whipple's disease, Polyarthritisz

### Bevezetés

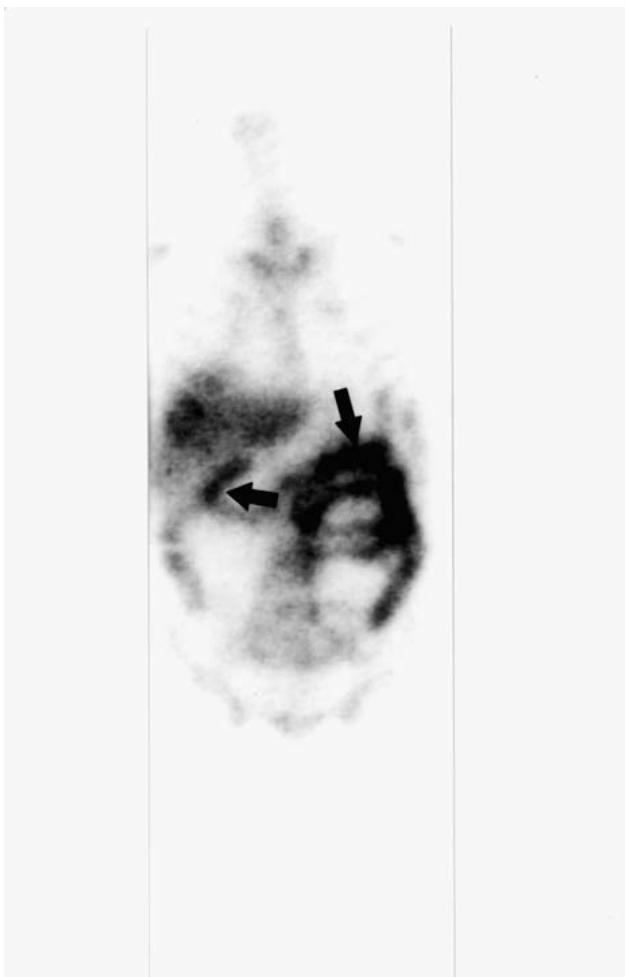
Bár az 1907-ben „lipodystrophia intestinalis“-ként közölt kórkép leírója után Whipple-kór néven vált ismertté [1], a betegség kórokozóját csak 1992-ben azonosították [2]. A külföldi szakirodalomban közölt több száz eset mellett [3, 4] hazai közléseket is találunk, melyek kiemelik a kórkép sokszínűségét és a diagnosztika nehézségeit [5-9]. A mozgásszervi tünetek az esetek 67-83%-ban jelen vannak és az esetek 67-89%-ában évekkkel-évtizedekkel megelőzik a gastrointestinális manifesztációkat [10, 13]. Dolgozatunkban jellegzetes emésztőszervi tünetek nélküli ismeretlen eredetű lázzal kísért spondylarthropathiás esetet közlünk, ahol (legalábbis kezdetben) a felső panendoscopos vizsgálat sem mutatott eltérést, majd ennek anaemia miatt végzett ismétlése során vett duodenum biopszia szöveti képe a Whipple-kór jellegzetességeit mutatta. A kórokozót a hazai esetek közül először PCR-vizsgálattal is sikerült azonosítani.

### Esetismertetés

Az 58 éves férfibeteg mozgásszervi panaszai 1990-ben kezdődtek intermittáló polyarthralgiával és ízületi duzzanatokkal. 1993-ban fedezték fel kétoldali II. stádiumú sacroileitist, definitív reumatológiai kórképet megállapítani nem tudtak és alacsony dózisú methylprednisolon kezelést indítottak érdemi effektivitás nélkül. 1998-ban kezdődött naponta 39 °C-ig menő láza, fél év alatt 10 kg-os fogyással, gastrointestinális tünetek nélkül. Ekkor részletes kivizsgáláson esett át (mellkasi rtg, melléküreg felvételek, hasi ultrahang, echocardiográfia, hasi CT, gastroscopia, csontvelő biopszia, teljes test gallium-67 citrát szcintigráfia, széklet, vizelettenyésztések, hemokultúra, immunszerológiai vizsgálatok, vírusszerológia), melynek során enyhe splenomegáliát, illetve átmeneti ANF pozitivitást észleltek, de a lázat magyarázó eltérés nem igazolódott. Ekkor ismételtén adott antibiotikum terápia mellett időlegesen lázmentes lett, majd annak elhagyását követően láza ismét visszatért. 1999 tavaszán hármass coronaria by-pass műtéten esett át. A Debreceni egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum I. sz Belgyógyászati Klinikájára 1999 októberében került felvételre. Akkori statusából kiemelendő a lumbális gerinc mozgásainak körkörös beszűkülése, mindkét oldalon kiszélesedett, duzzadt, nyomásérzékeny csuklók, a jobb ké-

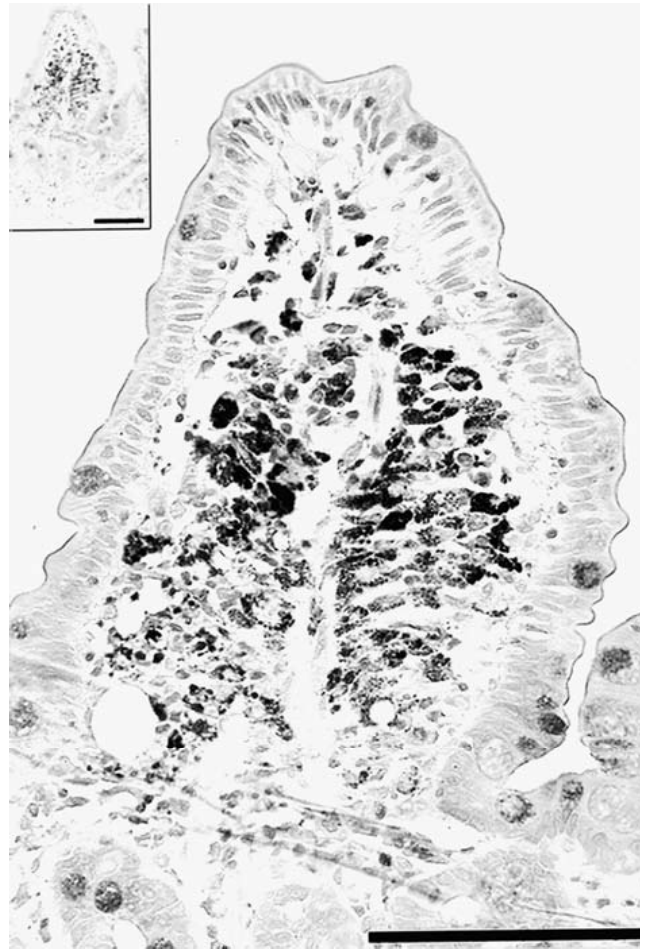


1. ábra. A betekintő sacroiliacalis felvétel bal oldali dominanciájú kétoldali sacroileitist mutat.



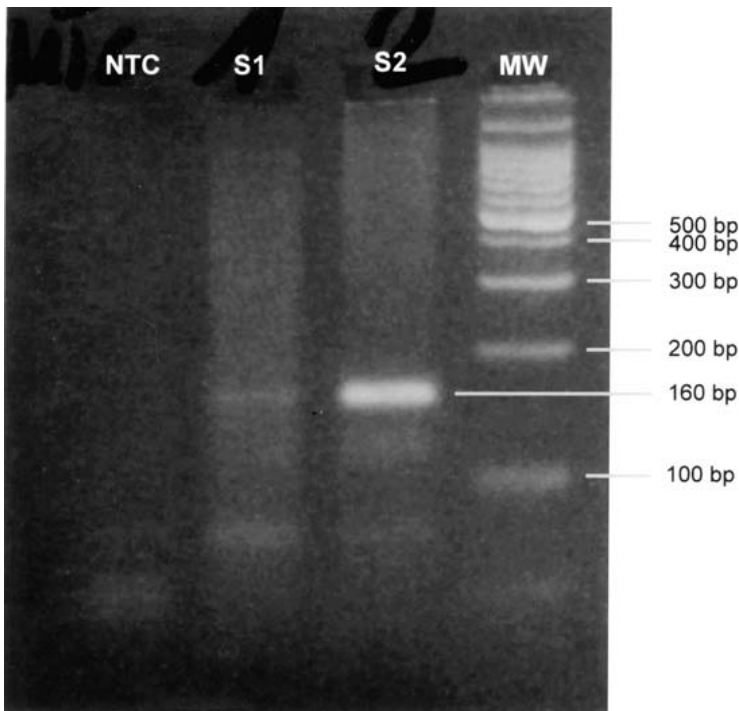
2. ábra. A gallium-67 citráttal végzett teljes test szcintigráfias vizsgálat képe a vékonybél területén fokozott radiofarmakon felvételt mutat (nyilak).

zen a proximális interphalangeális ízületek duzzanata, a jobb térdben észlelhető minimális mennyiségű ízületi folyadék, az Achilles ín kétoldali nyomásérzékenysége. A betekintő sacroiliacalis felvétel kétoldali II. stádiumú sacroileitist igazolt (1. ábra). Ennek alapján nem differenciált seronegatív spondylarthropathiát diagnosztizáltunk és napi 15 mg meloxicam valamint heti 7,5 mg methotrexat terápiát indítottunk.



3. ábra. A duodenum nyálkahártya szövettani képén láthatók az infiltráló, intracytoplazmatikus granuláris PAS pozitívítást mutató makrofágok. A vonal 100 mm-t reprezentál.

Átmeneti láztalan periódust követően 2000 januárjában ismét belázasodott, az emiatt újra elvégzett vizsgálatokkal malignus, infekzív, vagy autoimmun megbetegedést nem tudtunk igazolni. Laboratóriumi eredményei gyorsult vörösvérsejt süllyedési sebességet (We: 82 mm/h), emelkedett CRP szintet (160 mg/l) és enyhe vashiányos anaemiát igazoltak (hemoglobin: 116 g/l), a többi laborparaméter normál tartományba esett, a HLA-B27 meghatározás negatív eredményt adott. A megismételt colonoscopia gyulladós bélbetegsége nem utalt, a vékonybél passzázs vizsgálat viszont lassult vékonybél perisztaltika mellett szólt. A teljes test gallium-67 citrát szcintigráfia fokozott radiofarmakon felvételt igazolt a vékonybélben (2. ábra), emiatt a felső tükrözést megismételtük, melynek során a duodenumban számos kisméretű plakkot találtunk. A szövettani vizsgálat során PAS festéssel a vékonybél stromát infiltráló, intenzív intracytoplazmatikus PAS-pozitivitást mutató makrofágok jelenlétét sikerült igazolni (3. ábra). A paraffinos blokkból történt feldolgozást követően PCR-vizsgálatot is végeztünk, mely egyértelműen pozitív volt a bakteriális 16S riboszómális RNS-re (4. ábra) Folyamatos tetracyclin, majd sulfomethaxazol-trimetoprim kezelést kezdtünk, ami mellett a beteg leláztalanodott, ízületi panaszai lényegesen csökkentek, majd megszűntek jelenleg is láztalan, testsúlyát visszanyerte. A 2 hónappal később megismételt duodenoscopia során plakkokat már nem láttunk. A szövettani vizsgálat továbbra is kimutatta azonban a PAS-pozitív makrofágokat és az elektronmikroszkópos képen is jól azonosítható



4. ábra. Az agaróz gél elektroforézis PCR amplifikáció utáni képe a bakteriális 16S rRNS génre jellemző 160 bázispár hosszúságú fragmentumot mutat (W3AF és W4AR primer). NTC: negatív kontroll, S1 és S2: a betegből első és második alkalommal vett minta, MW: molekulásúly marker.



5. ábra. Az elektromikroszkópos kép a Whipple-bacillusra jellemző struktúrát mutat (vastag, homogén fallal körülvevett plazma membrán, mely egy szintén membránszerű hártáival van körülveve) (nyíl).

volt a *Tropheryma whippelii* (5. ábra). A friss biopsziás anyagból újra elvégzett PCR-vizsgálat intenzív pozitív eredményt adott (3. ábra).

### Megbeszélés

A Whipple-kór ritka, és sok esetben talányos megbetegedés, a nemzetközi orvosi irodalomban ke-

vesebb mint 10 esetet közölnek évente. Felismerése többnyire nem marad el a jellegzetes tünetcsoport (hasmenés, hasi fájdalom, felszívódási zavar, fogyás, láz, ízületi fájdalom, lymphadenopathia, idegrendszeri tünetek) kialakulásakor, abban az esetben, ha gondolunk rá. A betegség sokarcúságát mutatja, hogy gyakori a multiplex szervi érintettség, pl. uveitis, pulmonális és cardiális érintettség, sarcoidosis syndroma [10, 11]. Külön kiemelendő a központi idegrendszeri Whipple-kór, melynek tünetei igen változatosak (dementia, ophthalmoplegia, myoclonus, insomnia, hyperphagia) [10]. Adler egy különös, konvergens nystagmussal, száypad, mandibula és nyelvmozgásokkal járó, oculomasticatorius myorhythmia elnevezésű kórkép megjelenését írta le Whipple betegséggel kapcsolatban [12]. Az ízületi érintettség gyakrabban jelentkezik arthritis, mint arthralgia formájában és főleg a nagyízületeket érinti, leggyakoribb a térd, csuklók, bokák, könyökök csípők és vállak arthritisé. A kezek metacarpophalangeális és proximális interphalangeális, valamint a lábak metatarsophalangeális ízületei ritkán érintettek. Maga az arthritis jellemző módon non-erozív, nem deformáló, intermittáló, migráló jellegű, leggyakrabban oligo- vagy polyarthritis formájában jelentkezik, néhány óráig / néhány napig tart, nedves időjárás provokálja, az attackok között a beteg tünetmentes lehet [13]. Lényegesen ritkábban, de krónikus polyarthritis és uni-, illetve bilaterális sacroileitis is előfordul. Egy 47 Whipple-kóros beteg adatait feldolgozó tanulmányban Dobbins a HLA-B27 pozitivitás arányát 28%-nak találta [14]. Nehézséget okozhatnak a betegség atípusos, illetve oligosymptomás megjelenési formái, ahogy az esetünkben is megfigyelhető volt. Tekintve, hogy a polyarthralgia és a láz évekkel-évtizedekkel megelőzheti a gyakori és típusos gasztrointesztinális tüneteket [3], differenciáldiagnosztikai szempontból ebben a stádiumban több kórkép, többek között palindrom rheumatizmus, rheumatoid arthritis, kötőszöveti betegségek, reaktív arthritis, felnőttkori Still-betegség, tumorhoz asszociált polyarthritis, familiáris mediterrán láz, histiocytosis, gombás arthritis, egyéb seronegatív spondylarthropathiák, illetve HIV-asszociált arthropathia is felmerült. A dyspepsiás panaszok hiánya ellenére az anaemia, a fogyás és a gallium-67 citrát scintigráfias pozitivitás miatt megismételt felső panendoscopia talált rá a pathognomikus jelentőségű plakkokra duodenumban. Irodalmi adatok szerint az endoscopos kép csak az esetek 72%-ában, a szöveti kép 90%-ban mutat a be-

tegségre vonatkozó jellegzetességeket [16], emiatt alapos gyanú esetén egyéb diagnosztikus eljárásokat is indokolt igénybe venni. Ismert ugyanakkor, hogy a típusosnak tartott endoscopos kép megfigyelhető a zsíryanagcsere egyes zavaraiiban is (pl. abetalipoproteinaemia, hypobetalipoproteinaemia) [10, 17]. A szöveti kép sem mindig pathognomikus, PAS-pozitív makrofágokat *Mycobacterium avium*mal, illetve *Rhodococcus equi*vel fertőzött AIDS-es betegek bélnyálkahártyájában is találtak [10, 18]. A diagnózis igazolására a baktérium kimutatása céljából általánosan elfogadott az elektronmikroszkópos vizsgálat, amely azonban költséges, időigényes és a biopsziás minta speciális kezelését igényli [10, 16]. Nemrégiben már a baktérium sikeres tenyésztéséről is beszámoltak [19].

A polimeráz lánc-reakció (PCR) megfelelő alternatívát kínál a diagnózis pontosítására, különösen az atípusos és gastrointestinális manifesztációkkal nem kísért esetekben, amikor a vizsgálat megerősítést igényel [4, 16]. A módszer szenzitivitása és specificitása elérheti a 96,6%, illetve a 100%-ot [20]. A PCR vizsgálat eredménye jól korrelál az antibiotikum terápia klinikai eredményességével, ilyen módon annak monitorozásában is segítséget nyújthat. Több szerző vizsgálatai szerint a kezelés mellett változatlanul PCR-pozitív esetekben magas a relapsus veszélye, ez azt is jelenti, hogy az antibiotikum adását a PCR negativitás eléréséig kell folytatni. Érdekes tény viszont, hogy a kezelés után vett szöveten és a klinikai javulás között érdemi korrelációt nem sikerült találni [20]. A betegség kezelése során a bélnyálkahártyából újra elvégzett PCR eredmény negatív prediktív értéke magas, azonban nem zárja ki az extraintesztinális progressziót [16], a diagnózis és az antibiotikus kezelés időtartamának meghatározása ily módon nem alapulhat önmagában a PCR eredményén [21].

Mivel az actinomycetes csoportba tartozó, *Tropheryma whippelii*-nek elnevezett kórokozó és a betegség kapcsolatában a Koch-féle posztulátumok eddig nem teljesültek hiánytalanul, a változatos szervi érintettség pathomechanizmusában kóros immunválaszt is feltételeznek [23], bár elsősorban a direkt bakteriális jelenlét tűnik a leginkább elfogadott patológiai folyamatnak jelenleg is [13]. *Marth és mtsai* 27 Whipple-kóros beteg kapcsán a 3 complement receptor (CD11b)  $\alpha$ -láncának csökkent expresszióját mutatták ki [23]. Ezzel együtt az irodalomban egységesen elfogadott álláspont szerint a hosszú távú, akár 2 évig is fenntartott antibiotikum terápia alkalmas a teljes remisszió, illetve gyógyulás elérésére. A kórokozó elterjedtségére és a gazdaszervezet szerepére utalhat az a megfigyelés is, melynek során tünetmentes egyének gyomornedvében 11,4%-ban, duodenumbiopsziás mintáiban 4,8%-ban mutatták ki a baktérium genetikai anyagát PCR segítségével [21]. A gazdaszervezet eddig még nem pontosan azonosított szerepének

megismerése, valamint a kórokozó variánsainak további vizsgálata várhatóan közelebb visz majd a betegség patomechanizmusának megértéséhez [22, 23].

## Irodalom:

- [1] Whipple G. H.: A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Bull John's Hopkins Hosp* 1907, 18, 382-391.
- [2] Relman D. A., Schmidt T. M., MacDermott R. P., Falkow S.: Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 1992, 327, 293-301.
- [3] Knight S. M., Symmonds D. P. M.: A man with intermittent fever and arthralgia. *Ann Rheum Dis* 1998, 57, 711-714.
- [4] Gubler J. G. H., Kuster M., Dutly F., Bannwart F., Krause M., Vögelin H. P., Garzoli G., Altwegg M.: Whipple endocarditis without overt gastrointestinal disease: report of four cases. *Ann Intern Med* 1999, 131, 112-116.
- [5] Alexy M., Nagy J.: Whipple-kóros beteg boncolási leletének ismertetése. *Rheumatologia-Balneologia-Allergologia*. 1970, 11, 226-229.
- [6] Beró T., Mózsik Gy., Németh Á., Varró J.: Élőben diagnosztizált lipodystrophia intestinalis (Whipple-kór). *Orv Hetil* 1974, 115, 1527-1529.
- [7] Balázs M., Loczka B., Kovács I.: A Whipple-kórról fény- és elektronmikroszkóppal diagnosztizált és kontrollált eset kapcsán. *Orv Hetil* 1979, 120, 279-282.
- [8] Náfrádi J., Mohácsi G.: Whipple-kór. In: *Klinikai betegbemutatók*. Medicina Kiadó, Budapest, 1989, 145-160.
- [9] Barta Zs., Szabó G., Illés A., Szegedi Gy.: Megfigyeléseink Whipple-kórban két eset kapcsán. *Orv Hetil* 1998, 139, 569-572.
- [10] Dobbins WO III.: The diagnosis of Whipple's disease. *N Engl J Med* 1995, 332, 390-392.
- [11] Rickman L. S., Freeman W. R., Green W. R., et al.: Uveitis caused by *Tropheryma whippelii* (Whipple's bacillus). *N Engl J Med* 1995, 332, 363-366.
- [12] Adler C. H., Galetta S. L.: Oculo-facial-skeletal myorhythmia in Whipple disease: treatment with cephtriaxone. *Ann Intern Med* 1990, 112, 467-469.
- [13] Puéchal X.: Whipple disease and arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2001, 13, 74-79.
- [14] Dobbins W. O. III.: HLA antigens in Whipple's disease. *Arthritis Rheum* 1987, 30, 102-105.
- [15] Fleming J. L., Wiesner R. H.: Whipple's disease: clinical, biochemical, and histopathologic features and assessment of treatment in 29 patients. *Mayo Clin Proc* 1988, 63, 539-551.
- [16] von Herbay A., Ditton H. J., Mainwald M.: Diagnostic application of a polymerase chain reaction assay for the Whipple's disease bacterium to intestinal biopsies. *Gastroenterology* 1996, 110, 1735-1743.
- [17] Dobbins W. O. III.: Lipid and amino acid storage diseases. In: Dobbins W. O. III (ed): *Diagnostic pathology of the of the small intestinal mucosa*. Springer, New York-Berlin Heidelberg, 1990, 187-195.
- [18] Wang H. H., Tollerud D., Danar D., Hanff P., Gottesdiener K., Rosen S.: Another Whipple-like disease in AIDS? *N Engl J Med* 1988, 314, 1577-1578.

- [19] Raoult D., Birg M. L., La Scola B. et al.: Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med.* 2000, 342, 620-625.
- [20] Ramzan N. N., Loftus E. Jr, Burgart L. J., Rooney M., Batts K. P., Wiesner R. H., et al.: Diagnosis and monitoring of Whipple disease by polymerase chain reaction. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 520-527.
- [21] Ehrbar H. U., Bauerfeind P., Dutly F., Koelz H. R., Altwegg M.: PCR-positive tests for *Tropheryma whippelii* in patients without Whipple's disease. *Lancet* 1999, 353, 2215.
- [22] Hinrikson H. P., Dutly F., Nair S., Altwegg M.: Detection of three different types of *Tropheryma whippelii* directly from clinical specimens by sequencing, single-strand conformation polymorphism (SSCP) analysis and type-specific PCR of their 16-23S ribosomal intergenic spacer region. *Int J Syst Bacteriol* 1999, 49, 1701-1706.
- [23] Marth T., Roux M., von Herbay A., Meuer S., Feurle G. E.: Persistent reduction of complement receptor 3alpha-chain expressing mononuclear blood cells and transient inhibitory serum factors in Whipple's disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1994, 72, 217-226.

Levelezési cím: Dr. Gaál János, Kenézy Gyula Kórház,  
4043 Debrecen, Bartók Béla u. 2-26. Tel: (52) 511-777/1306  
E-mail: gaalj@ibel.dote.hu

*„A festészet néma költészet,  
és a költészet vak festészet.”  
(Leonardo da Vinci)*