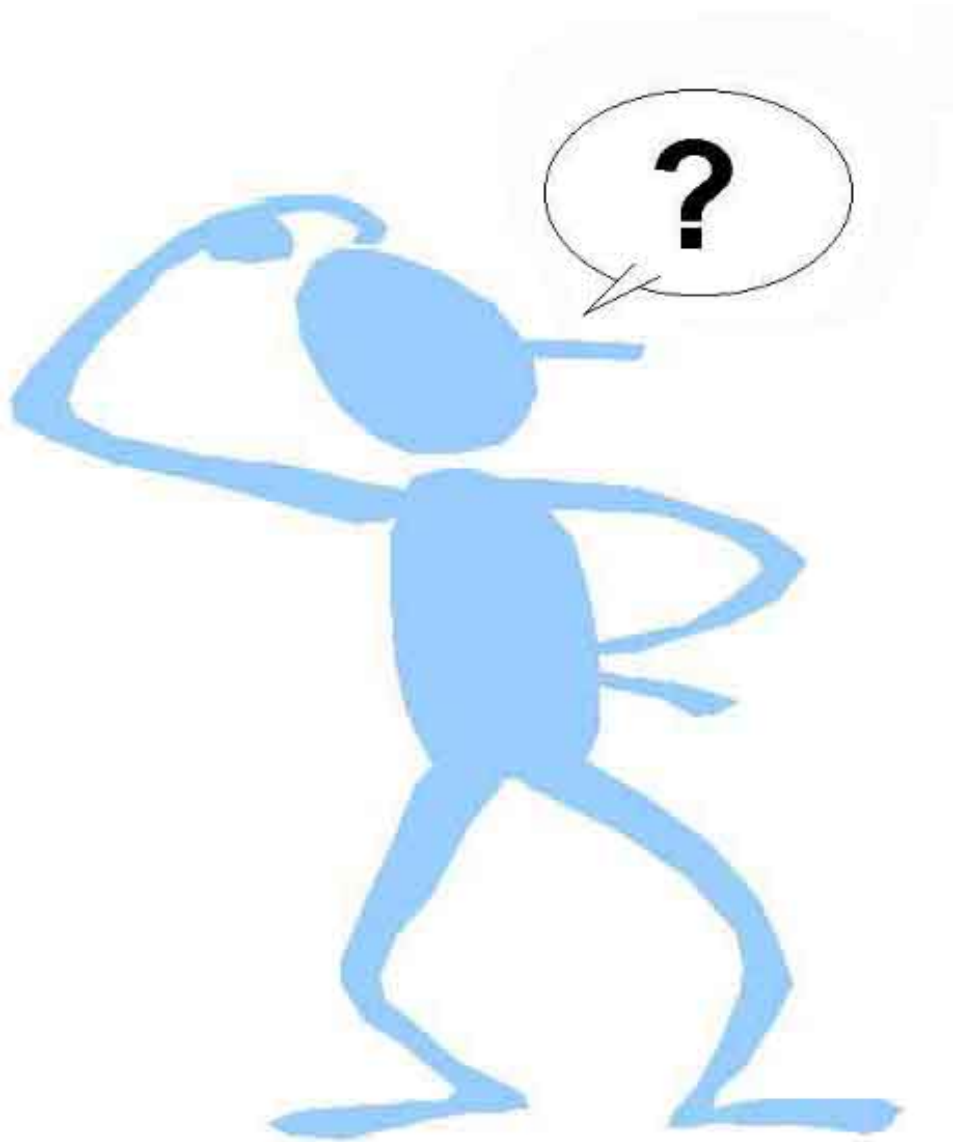


Rätselfall aus Traunstein



Dr. Klaus Heiler
Ltd. Oberarzt

43J., W

frühkindlicher Hirnschaden (perinatal)
Meningitis als Kind

98 HE + Adnexresektion bds.: gutartiger kindskopfgr. Uterus-
Tu (papilläre Ektopie) mit Hydronephrose bds.

Rez. Koliken seit 2/2001 > in TB ÖGD/ERCP+EPT (wenig Sludge)
Lap. CHE 4/2001 (histol. geringgradige lithogene Cholezystitis und
Cholangitis)

Leidensgeschichte ab 10/01



rez. Bauchschmerzen/Erbrechen

Fieberschübe alle 2 Mon. mit Schüttelfrost (Frequenz↑)+
Nachtschweiß

Besserung auf Antibiose

Inappetenz (Ekel vor Fleisch)

Kreuzschmerzen (> „Ischialgie“)

Gewichtsabnahme (ausgeprägt ab 08: 14kg)

Diagnostik extern

(TB, AÖ, Salzburg)



- Rez. ERCP
- Abd. Lkn-Pkt. 04 (> reichlich Fett-/Bindegewebe, wenig lymphatisches Gewebe, kein Lymphom)
- Leberhistologie 08
- Mediastinoskopie 8/08 > reaktive Lkn.
- Knochenmark 9/08 > reaktive Veränder.

Laborwerte ab 11/08

BSG - 50 mm n.W.

CRP↑ -150mg/dl

Leukozyten ↑ - 15/nl

Thromboz. ↑ - 550/nl

Hb 10,8 g/dl

AP ↑ -189 U/l

S-Elpho:

↑ Alpha 1+2 10-12%

↑ Gamma-Glob. -23%

Labor ab 11/08

Blut-, Urin-, Stuhlkulturen incl. CDT

Toxoplasmose/Campylobacter/Brucellose/Q-Fieber/Borrelien/Leishmaniose neg.

Autoimmunserologie (ANA, ANCA, ds-DNA neg, C3+CH50 ↑)

Immunglobuline IgG/A/M/D o.B. (IgE 654 U/l ↑)

Diagnostik TS

- ÖGD/Ileo-Colo (mit Stufenbiopsien incl. Duodenum/Ileum)
- CT Thorax/Abdomen > Lymphadenopathie
- passagere Ureterschieneneneinlage bei Harnaufstau I.^o
- Sellink-CT 11/08 > Wandverdickung im Jejunum
- Single-Ballon-Enteroskopie 2/09 > incl. PE unauffällig
- Tine-Test negativ

Yersinien IgA grenzwertig > Ciprobay
ohne Besserung!

Diagnostik TS

- Abdominelle Sonographie: abdominelle Lkn -2cm
- SD-Sono
- HNO-Konsil
- Lkn.-Pkt. 2+3/09 (Lk. max. 4,5cm) > chron. + floride Lymphadenitis mit Mikroabszessen (> Yersiniose?), kein Wachstum
- UKG, TEE 2/09
- Knochenszintigraphie 2/09
- MRT cerebral+Wirbelsäule 3/09 > Ausschluss Spondylodiszitis

Diagnostik

- WAS tun?

*Weiß eigentlich irgend jemand,
was das alles soll?*



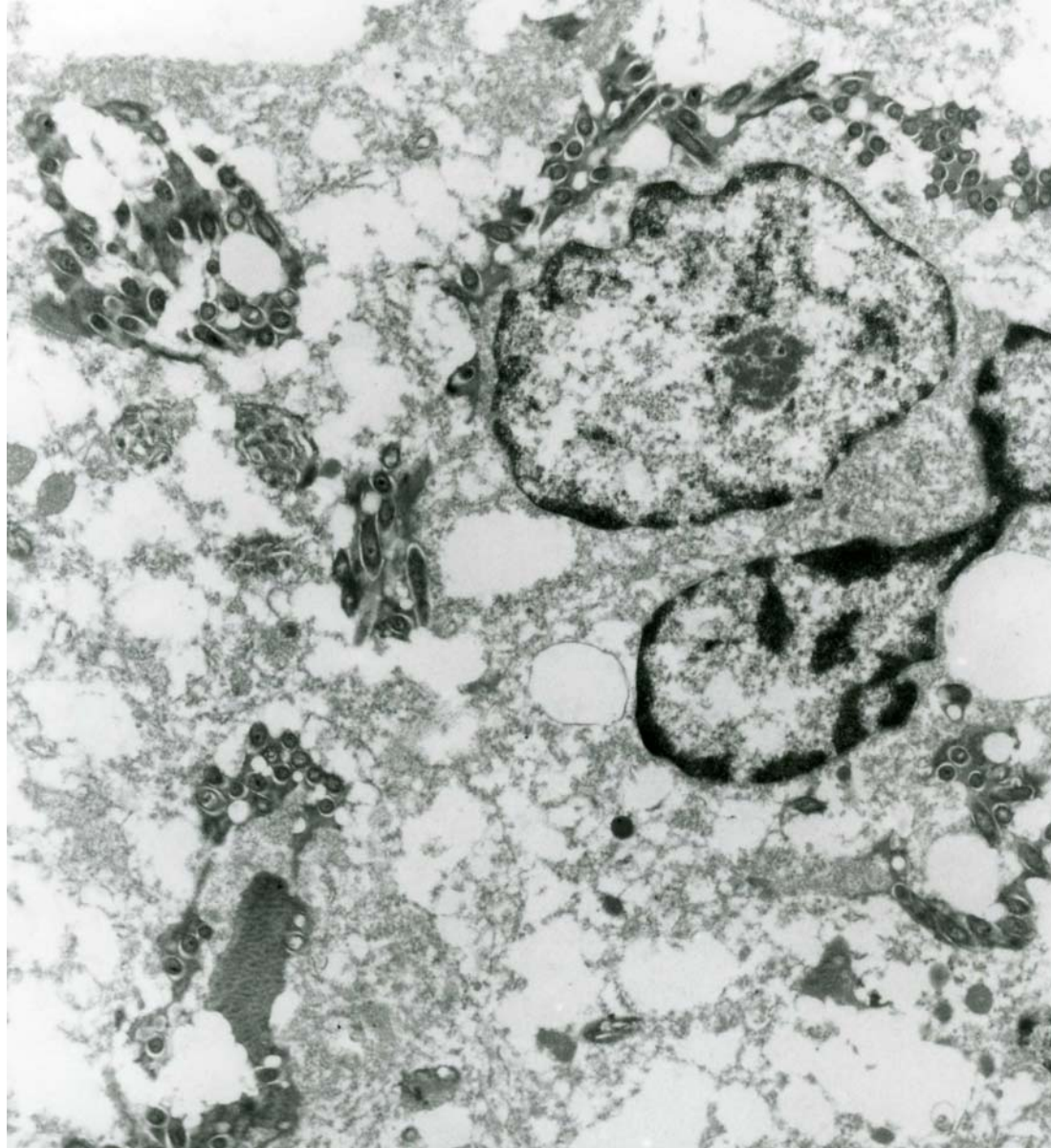
Diagnostik

- Dg. Laparotomie + Lkn.-Exzision 30.3.09
- Retikulär/histiozytär abszedierende Lymphadenitis (dd Katzenkratz-KH,...)
- > Weiterleitung nach Würzburg

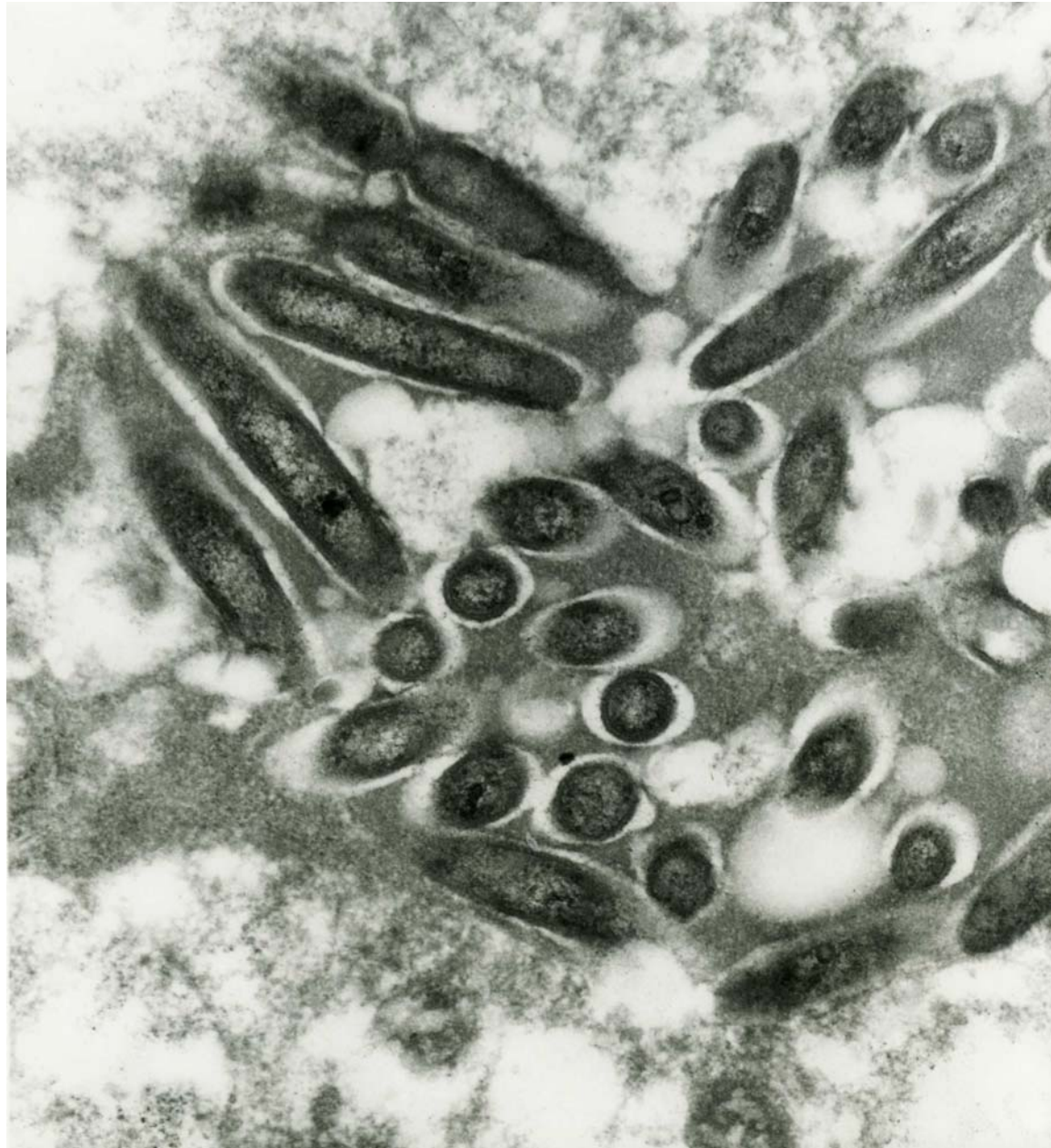
klinischer Verlauf

- Fieber -39°
 - Exsiccose, Kachexie
 - Leukoz. -20/nl
 - wässrige Diarrhoe
- > Doxizyclin-Therapieversuch > Besserung

Die Lösung (21.4.09)

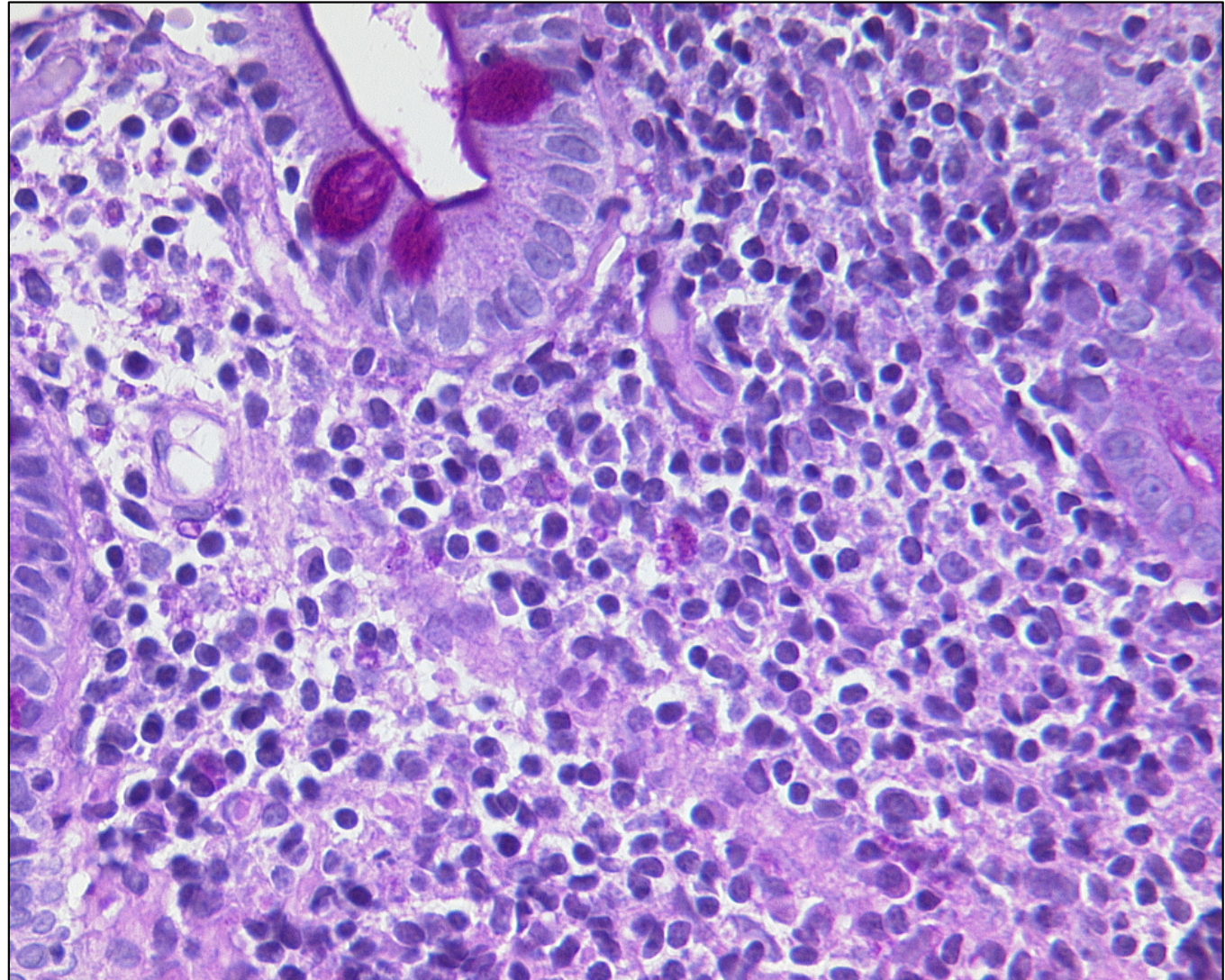


Die Lösung!



Ziehl-Neelson
negativ

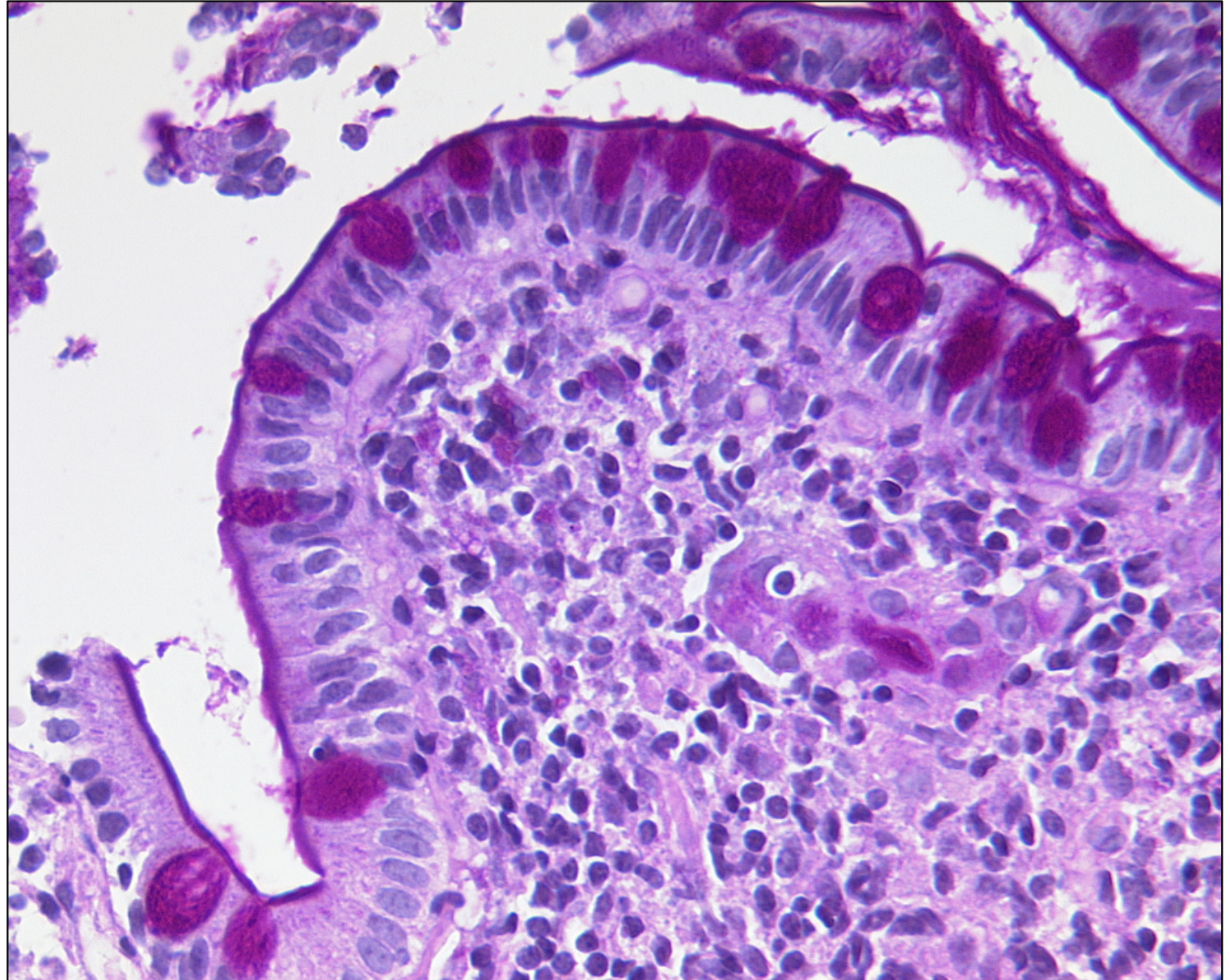
Rebefundung Dünndarm-PE`s



PAS pos.
Einschluss-
Körper

Rebefundung Dünndarm-PE's

PAS-
positive
Einschluss-
körper



Verlauf bis 3/2010

- Dauerth. Cotrim forte 2x1
- 14kg Gewichtszunahme
- Mutter + Tochter glücklich!



Mb. Whipple



Erstbeschreibung 1907 durch US-amerik.
Pathologen G.H. Whipple (1878 - 1976)

„36J Klinikarzt mit allmählicher Abnahme von
Gewicht und Leistungsfähigkeit, Fettstuhl,
unbestimmten Bauchschmerzen und
eigenartiger Polyarthrit“ > dg. Lap. > Tod nach 2d



Mb. Whipple

„Intestinale Lipodystrophie“:

„ große Massen an Neutralfetten/Fettsäuren in Lymphgefäßen“

„Steatorrhea arthropericardiaca“

Vermutung Infektion: stäbchenförmige Organismen in Submukosa/Makrophagen!

(> inokulierter Hase: Tod nach 6 Wo, gleiche Histo!)



Mb. Whipple

1949 Whipple`s Disease – Akkumulation von Makrophagen in Lamina propria mit PAS-positivem Material

1952 erfolgreiche Antibiotika-Therapie

1991 DNA Nachweis des Tropheryma whipplei
(verwandt mit Aktinomyzeten;
trophe = Ernährung, eryma = Schranke)

2003 Komplette Gensequenzierung

Mb. Whipple **Mikrobiologie:**

sehr langsam wachsende

gram-positive nicht-säurefeste Bakterien

PAS-positive Einschlusskörperchen (dd MAI,
Histoplasmose, Rhodococcus equi)

charakterist. Plasmamembran

mit Zellwand

PCR-Nachweis in frischem od. formalin-fix. Gewebe
(aber auch in Glaskörperflüssigkeit, Blut, Liquor, Herzklappen,
Gelenkflüssigkeit, Stuhl)

Resistent gegen Desinfektionsmittel (Glutaraldehyd)

6 verschiedene Stämme

Mb. Whipple **Mikrobiologie:**

sehr langsam wachsende

gram-positive nicht-säurefeste Bakterien

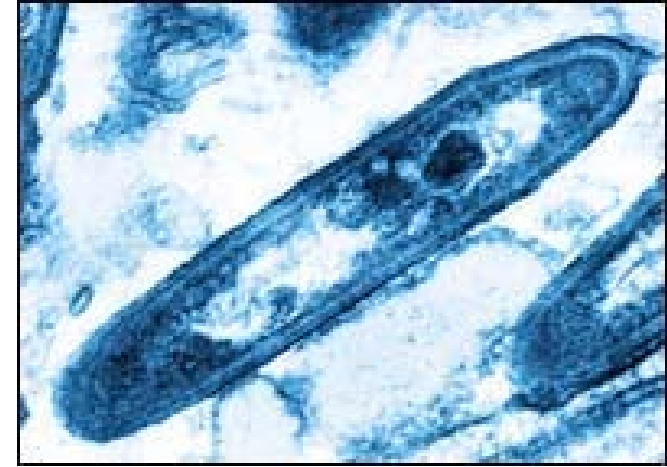
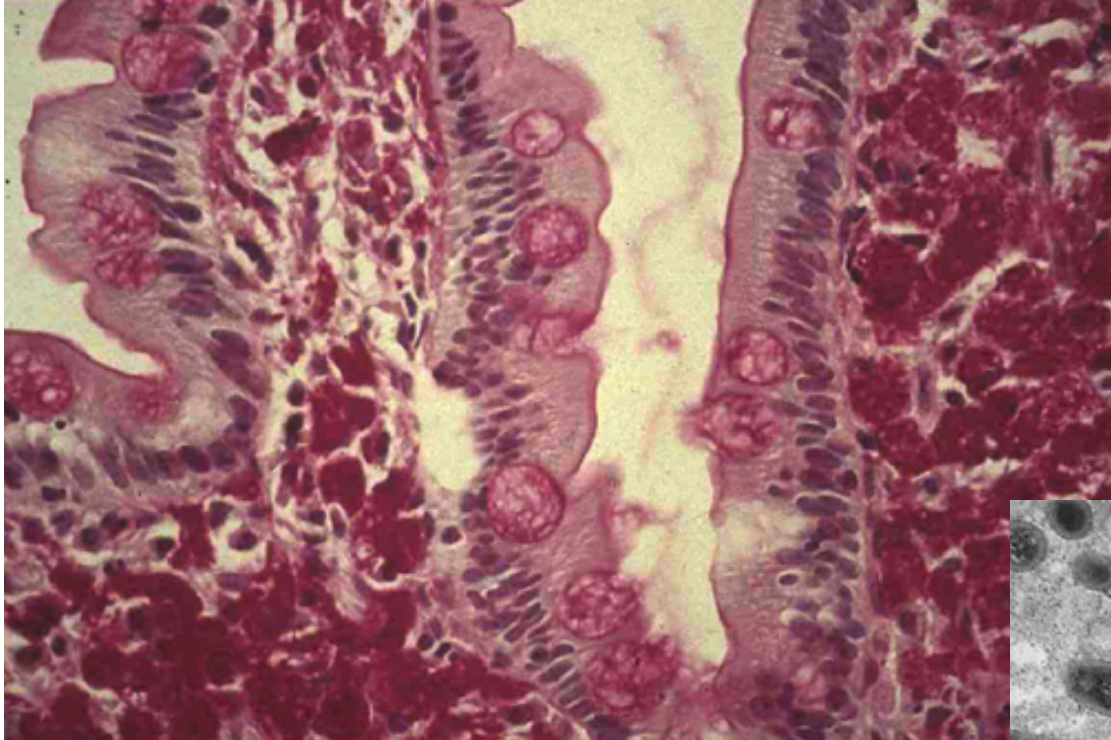
PAS-positive Einschlusskörperchen (dd MAI,
Histoplasmose, Rhodococcus equi)

PCR-Nachweis in frischem od. formalin-fix. Gewebe
(aber auch in Glaskörperflüssigkeit, Blut, Liquor, Herzklappen,
Gelenkflüssigkeit, Stuhl)

Resistent gegen Desinfektionsmittel (Glutaraldehyd)

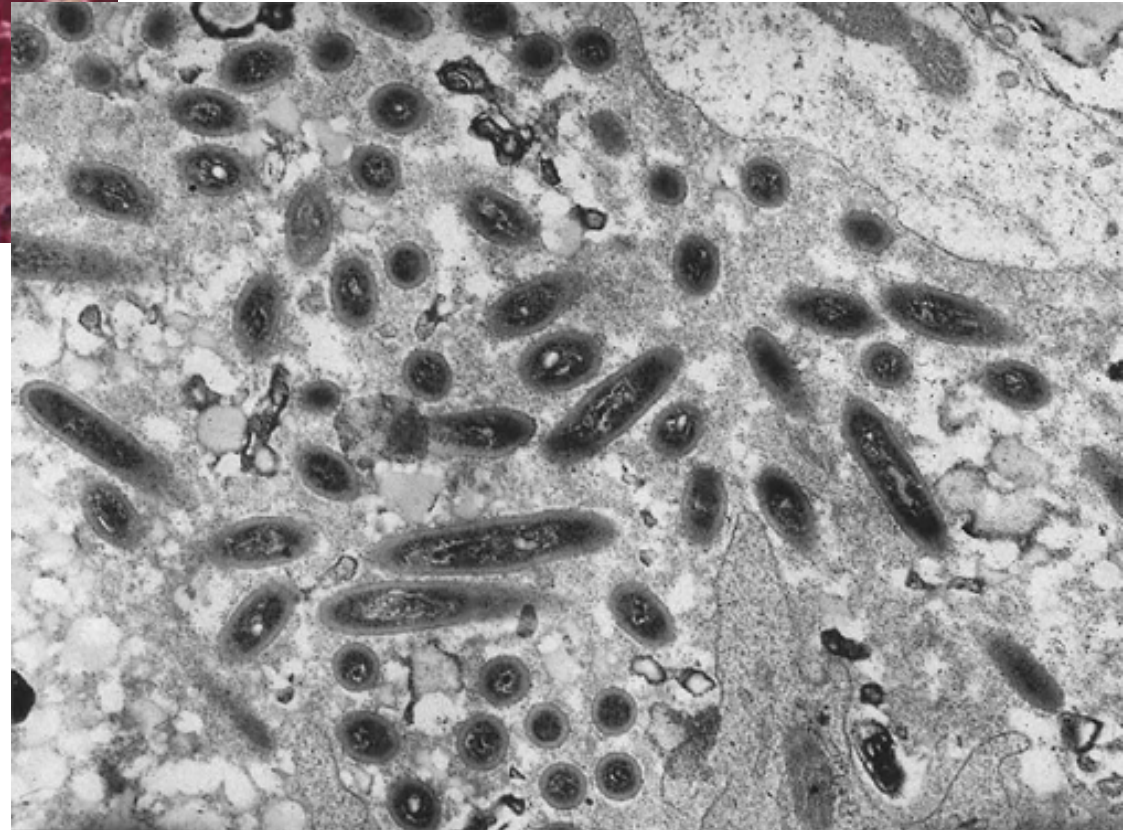
6 verschiedene Stämme

Mb. Whipple Mikroskopie:



gram-positive nicht-säurefeste
Bakterien
PAS-positive Einschlusskörperchen

charakterist. Plasmamembran
mit Zellwand



Mb. Whipple **Infektionsweg**

Fäkal-oral? (> auch im Trinkwasser/Kläranlage nachweisbar)

Ist bei Gesunden in **Speichel/Zahnplaques/Stuhl nachweisbar**
> genetischer /immunolog. Defekt Vor. für Invasion?

40 Gesunde: 35% positiver PCR-Test Speichel/Zahnplaques

spezifische Antikörper bei 70% Gesunder

Lancet 1999 Oct 2;354(9185):1178-9.

J Clin Microbiol 2002 Jul;40(7):2466-71

Maiwald M; von Herbay A et al. Ann Intern Med 2001 Jan 16;134(2):115-9..

Mb. Whipple **Infektionsweg**

PCR: 84 Probanden. ohne Mb. Whipple

-4 Stuhl + Duodenal-Biopsie PCR pos.

-5 nur Stuhl pos. (davon 4x auch Magensaft PCR positiv)

342 Pat. mit Dyspepsie, Malabsorption oder Vd. a. Mb. Whipple >

Bei neg. Dünndarm-Histologie auch neg. PCR

Lancet 1999 Oct 2;354(9185):1178-9.

J Clin Microbiol 2002 Jul;40(7):2466-71

Maiwald M; von Herbay A et al. Ann Intern Med 2001 Jan 16;134(2):115-9..

Mb. Whipple **Therapie:**

Empfindliche Medikamente:

- Doxycyclin
- Cotrimoxazol
- Makrolide/Ketolide
- Aminoglykoside
- Teicoplanin
- Penizillin
- Rifampicin
- Chloramphenicol

- **Cephalosporine/Aztreonam am wenigsten effektiv**

Unwirksam:

- **Chinolone**

Mb. Whipple **Epidemiologie:**

Sehr selten (696 publ. Fälle 1907-87)

Besonders weiße Männer aus Europa:

- 86% männlich
- Alter bei ED 49 J.
- 35% Landwirte
- 66% Kontakt mit Tieren/Erde
- Kaum familiäre Häufung
- Keine Assoziation zu HLA B 27
- 1,5% nicht-europäischer Herkunft (Afrika, Indien, Japan)

Mb. Whipple Pathogenese:

Noch unklar!

Vermutlich intestinale Invasion > Makrophagen >
Verbreitung gesamter Körper mit fehlender -
geringer Entzündungsreaktion (lymphat. Gewebe,
Lymphbahnen, Colon, Leber, Gehirn, Liquor, Herz, Lunge,
Gelenksynovia, Niere, Knochenmark, Haut)

Kaum zytotoxische Effekte auf die Wirtszelle >
massive Erreger-Akkumulation

Mb. Whipple **Wirtsfaktoren:**

Immundefekt

(verminderte spezifische zellvermittelte Immunität, erniedrigter T4/T8-Quotient, erniedrigte Aktivität von T1-Helferzellen)

Deaktivierung von Makrophagen (durch IL4) erforderlich für die Erreger-Anzucht in der Zellkultur!

Mb. Whipple **Klinik**

Arthralgien

Gewichtsverlust

Durchfall

Bauch-Schmerz (teils kolikartig)

4 Kardinalsymptome

bei 75% bei ED

Mb. Whipple **Klinik**

Arthralgien

Gewichtsverlust

Durchfall

Bauch-Schmerz (teils kolikartig)

Kardinalsymptome

Arthralgien

- Migratorisch
- Große Gelenke
- Selten nicht-destruierende chron. Oligo-/Polyarthritits
- Ca.6 Jahre vor anderen Symptomen (63%)
- Ca. 10 J. von Erstsymptom bis Diagnose

Diarrhoe + Gewichtsverlust

- Oft akuter Beginn
- Auch schubweise
- Wässrig-breiig bis Fettstuhl
- $\frac{1}{4}$ pos. Hämoccult
- Mit Inappetenz
- Gewichtsverlust (auch ohne Diarrhoe!)

Sym. bei Diagnosestellung (52 Pat.)

- gelenkbezogen (67%)
- gastrointestinal (15%)
- systemisch (14%)
- ZNS (4%)

Sym. bei fehlender Therapie im Verlauf

- Progrediente Kachexie + Diarrhoe
- Aszites
- Abd. Lymphadenopathie
- Demenz/ZNS-Sympome spät (21% Nystagmus, Myoklonus, supranucl. Ophthalmoplegie,...)



Mb. Whipple **Seltene Symptome**

- Fieber
- Hyperpigmentation (an lichtexpon. Haut)
- Kardiale Sym. (Dyspnoe, Pericarditis, kultur-neg. Endokarditis)
- Pleuraerguss, chron. Husten
- Mukokutane Erkrankungen
- Nicht-thrombozytopenische Purpura
- Gelenkimplantatinfektion

Whipple disease. Clinical review of 52 cases.
Medicine (Baltimore) 1997 May;76(3):170-84.



Mb. Whipple **Seltene Symptome**

- Fieber
- Hyperpigmentation (an lichtexpon. Haut)
- Kardiale Sym. (Dyspnoe, Pericarditis, kultur-neg. Endokarditis)
- Pleuraerguss, chron. Husten
- Gelenkimplantatinfektion

Whipple disease. Clinical review of 52 cases.
Medicine (Baltimore) 1997 May;76(3):170-84.

- Kognitive Fkt.störung
- Cerebelläre Ataxie
- Störung der Okulomotorik
- Primärer ZNS-Befall selten (20Pat.)
 - A) general. Anfälle, Meningoenzephal... 72%
 - B) fokale Neurologie (durch solitäre entzündl. RF) 28%

Mb. Whipple **Endokarditis**

- **Selten!**
- **Bei kulturell-neg. Endokarditis daran denken!**
- **Auch ohne gastrointestinale/Gelenk- Sympt.**
- **Nachweis: PCR an resezierter Klappe**

Mb. Whipple **Verdacht**

- **Kardinalsymptome** (Arthralgien, Gewichtsverlust, Bauch-SZ, Diarrhoe)
- **Malabsorptions-Syndrom**
- **Fieber unklarer Genese**
- **Chronische Serositis**
- **Progressive ZNS-Erkrankung unkl. Genese**
- **Generalisierte Lymphadenopathie**
- **Unklare Hepato-Splenomegalie**

Mb. Whipple Differentialdg.

- Hyperthyreose
- Chronisch entzündliche Darmerkrankung mit Arthropathie
- Kollagenose
- HIV-Infektion
- Infektion durch (a)typische Mykobakterien

Mb. Whipple Endoskopie

- makroskop. oedematös verdickte Mukosa, erweiterte Lymphgefäße, Zottenatrophie
- Immer mit Dünndarm-Biopsie (mind. 6) bei unklarer Erkrankung (> „fleckförmige Verteilung“)
- Histo: PAS-positive Einschlüsse, Zottenatrophie
- PCR:
 - Sensitivität 97%
 - Spezifität 95-100% (aus Magensaft 87%)
 - Cave: falsch positiv bei Besiedlung (neg. Histo!)
 - Schwierig aus paraffin-fixiertem Material (> Nativmaterial!)

Mb. Whipple PCR

- Nicht empfohlen bei neg. Dünndarm-PE
- Bei unklarer neurolog. Erkrankung: Liquor
 - 80% pos. bei ZNS-Sympt.
 - 70% pos. bei ZNS-Sympt. erst im Verlauf
 - 27% pos. ohne ZNS-Symptome
- Auch aus Lkn., Leberbiopsie, Herzklappe
- **Deutsches Referenzlabor** für T. whipplei, Prof. Göbel/Annette Moter, MiBi der **Charité**, PCR Labor, Hindenburgdamm 27, 12203 Berlin
- **Pathologie Uni Heidelberg** (H. Bläker) – hier auch **PCR aus Paraffin**

Mb. Whipple Therapie

- Tetracycline > 35% Rezidivrate!(bsd. ZNS-Rezidive!) > **nicht mehr empfohlen!(??)**
- **Induktion:** Ceftriaxon 2g (Rocephin®) 2 Wo
oder Pen. G 6x2 Mega/2 Wo (Streptomycin i.m. bei Allergie)
(akt. Studie, n=40, Meropenem: geht auch)
- **Erhaltungsth.:** Cotrimoxazol f. 2x1 für 1 Jahr (92% Remission), b. Unverträglichkeit Doxizyclin 100mg/d

Mb. Whipple Therapie-NW

- Jarisch-Herxheimer-Reaktion 2h nach Th.beginn (-40°C, Schüttelfrost, Exanthem, Kopf-/Bauch-/Pleuraschmerz, Hypotonie)
- CDT-Colitis...

- **Kontroll-Biopsie nicht empfohlen** (PAS-pos. Einschlüsse persistieren lange trotz klin. Besserung= tote Organismen?)
- **Klinik!** (dramatische Besserung nach 7-21d)

Mb. Whipple Therapie-Kontrolle

- Evtl. (?) PCR-Verlauf :
- Relapse 0/5 bei negativer PCR
- Relapse 12/17 bei positiver PCR

- Inzidenz↑↑ im Verlauf bei unbehandelten Pat.
-
- ZNS-Relapse auch während/nach klinisch erfolgreicher Therapie mgl.
- > Ceftriaxon 4g od. Penizillin G 6x4Mega/4 Wo
- Anschließend Cotrimoxazol 1-2J.
(bei Allergie: Doxycyclin 200mg +Hydroxychloroquin oder Monoth-Sulfadiazin)

Mb. Whipple **Problem Relapse**

- 17-35%
- Compliance?

- Auftreten in den ersten Wochen nach Therapiebeginn (hohes Fieber, krankheitsassoz. Symptome)
- Risiko-Pat.:
 - Immunsuppressiv vorbehandelte Pat. (bei primärem Vd. a. rheumatoide Arthritis...)
 - Pat. mit ZNS-Befall
- Therapie: Steroide

- Auftreten in den ersten **Wochen nach Therapiebeginn** (hohes Fieber, krankheitsassoz. Symptome)
- Risiko-Pat.:
 - **Immunsuppressiv vorbehandelte Pat.** (bei primärem Vd. a. seroneg. rheumatoide Arthritis...)
- Therapie: **Steroide**

Mb. Whipple

- Daran Denken!
- Immer Duodenal-PE bei unklarer system. Krankheit
- Nicht locker lassen!

