

Eine seltene Ursache einer reversiblen pulmonal-arteriellen Hypertonie

Morbus Whipple

Rebekka Giger^a, Stefan Tschopp^{a,b}, Andreas Gross^{a,c}, Carlos Guevara Pineda^d, Jürg H. Beer^a, Nadine Lippuner^a

Kantonsspital Baden

^a Departement für Innere Medizin; ^b Abteilung für Gastroenterologie; ^c Abteilung für Pneumologie; ^d Institut für Pathologie

Fallbericht

Anamnese

Ein 69-jähriger pensionierter Landwirt stellte sich im August 2013 mit starker Dyspnoe notfallmässig vor. Anamnestisch bestanden seit zwei Monaten eine leichte Orthopnoe und eine seit drei Wochen progrediente Anstrengungsdyspnoe, die bei normalerweise gut kontrolliertem Asthma nicht wie gewohnt auf die Inhalation mit Symbicort® angesprochen hätte. Die bis dahin verschriebene Medikation (Hydrochlorothiazid bei Beinödemen, Loperamid bei Durchfall) hatte keine Besserung gebracht.

Die Systemanamnese ergab einen persistierenden, leichten Nikotinabusus (15 Packyears) und einen Gewichtsverlust von circa 10 kg im letzten Jahr. Die Dauermedikation bestand aus Symbicort® 200/6, das 2011 bei subakuter Dyspnoe mit lungenfunktionell mittelschwerer, teilweise reversibler Obstruktion im Rahmen eines «Late-onset-Asthma» verschrieben worden war. Bis auf das Asthma war die persönliche Anamnese bland.

Befunde

Bei Eintritt präsentierte sich der Patient in reduziertem Allgemeinzustand, hypoton, normokard, afebril und mit einer peripheren Sauerstoffsättigung von 96% unter 2 l Sauerstoff/min via Nasenbrille. Es fanden sich gestaute Halsvenen, bilaterale Knöchelödeme und eine basale Dämpfung pulmonal beidseits. Zudem liessen sich axilläre und inguinale Lymphknoten palpieren und es fiel ein unsicheres Gangbild auf. Im EKG zeigte sich ein normokardes Vorhofflimmern ohne Ischämiezeichen. Laborchemisch imponierten eine mittelschwere mikrozytäre, hypochrome Anämie (Hämoglobin 8,5 g/dl) sowie ein deutlich erhöhtes NT-

pro-BNP (2060 ng/l; Norm <194 ng/l). Das CRP war mit 53 mg/l (Norm <5 mg/l) leicht erhöht. Die arterielle Blutgasanalyse zeigte eine leichte respiratorische Alkalose infolge Hyperventilation und eine relevante Hypoxämie (pH 7,48, pCO₂ 31,6 mm Hg, pO₂ 58,9 mm Hg). Zum Ausschluss von Lungenembolien wurde eine Computertomographie (CT) des Thorax durchgeführt; in dieser fanden sich bilaterale Pleuraergüsse und mässige pulmonale Stauungszeichen.

Initiales Management

Unter Negativbilanzierung und nichtinvasiver CPAP-Therapie zeigte sich eine deutliche Besserung der Beschwerden. Wegen des Vorhofflimmerns wurde eine therapeutische Antikoagulation etabliert. Das Vorhofflimmern konvertierte noch am ersten Hospitalisationstag spontan in einen Sinusrhythmus. In der Echokardiographie fand sich das Bild eines dekompensierten Cor pulmonale mit normaler systolischer und diastolischer linksventrikulärer Funktion (Tab. 1). Die Ätiologie der pulmonalen Hypertonie (PH) blieb zunächst unklar. Die nur leichte obstruktive Ventilationsstörung lieferte keine ausreichende Erklärung für das schwere Cor pulmonale. In der CT ergaben sich keine Hinweise für ein Emphysem oder eine interstitielle Lungenerkrankung. Klinisch und laborchemisch fanden sich keine Hinweise für eine entzündliche Systemerkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis oder eine Leberzirrhose mit portalen Hypertonie. Anhand einer blanden nächtlichen Pulsoxymetrie konnten eine Schlafapnoe und relevante Hypoxämien ausgeschlossen werden. Laborchemisch konnten weitere Ursachen einer pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) ausgeschlossen werden (HIV-Serologie negativ, TSH und freies T₃/freies T₄ im Normbereich, unauffälliges Blutbild ohne Zeichen einer myeloproliferativen Erkrankung). Die Einnahme von Medikamenten oder Toxinen, die mit der Entwicklung einer PAH assoziiert sind, wurde verneint. Auf eine Szintigraphie zur Suche einer chronisch thromboembolisch bedingten PH wurde bei unauffälliger CT und bereits bestehender Indikation zur oralen Antikoagulation bei Vorhofflimmern bewusst verzichtet. Von der Durchführung eines Rechtsherzkatheters zur Bestätigung der PAH wurde auf Wunsch des Patienten und aus ärztlicher Gesamt-schau abgesehen.

Tabelle 1: Wichtigste echokardiographische Parameter bei Diagnosestellung und ein Jahr nach Therapiebeginn.

	TTE vom 11.8.2013	TTE vom 17.9.2014	Normwerte
LVEF	60%	65%	>55%
PAPs	80 mm Hg	33 mm Hg	<30 mm Hg in Ruhe
RV-Durchmesser	42 mm	Nicht dilatiert	<30 mm

TTE: transthorakale Echokardiographie, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, PAPs: systolischer pulmonalarterieller Druck, RV: rechter Ventrikel

Diagnose mittels Endoskopie

Die zur Abklärung der Anämie durchgeführte obere Endoskopie brachte schliesslich die Lösung des Rätsels. Dabei imponierte die Pars II duodeni deutlich gerötet und mit massenhaft weissen Stippchen übersät (Abb. 1). In Zusammenschau mit der Anamnese und dem endoskopischen Befund wurde die Verdachtsdiagnose eines Morbus Whipple gestellt, was sich sowohl histologisch durch den Nachweis zahlreicher PAS-positiver Makrophagen (Periodic-acid-Schiff-Färbung) in der Duodenalschleimhaut (Abb. 2) als auch mittels PCR-Nachweis von *Tropheryma whipplei* bestätigte. Mit dieser Diagnose liessen sich die vielfältigen Beschwerden des Patienten erklären. Chronische Diarrhoe mit Malabsorptionsfolgen wie Gewichtsverlust und Anämie gehören zu den typischen Symptomen des Morbus Whipple, ebenso Lymphadenopathien [1, 2]. Eine aufgrund einer Gangataxie erwogene zerebrale Beteiligung konnte bei normalem MRI und unauffälliger Liquorpunktion nicht bewiesen werden. Die Ataxie interpretierten wir am ehesten als metabolisch bei Malnutrition. Die sonst häufigen Arthralgien fehlten bei unserem Patienten. Die PAH beim Morbus Whipple ist selten, aber in einzelnen Fallberichten beschrieben [3–5]. Die Bestätigung der Kausalität von Morbus Whipple und PAH erscheint in unserem Fallbeispiel insbesondere durch den weiteren Verlauf erbracht.

Therapie und Verlauf

Wir installierten eine antibiotische Therapie mit Ceftriaxon intravenös. Kurz nach der ersten Gabe litt der Patient unter plötzlichem Schüttelfrost, hohem Fieber, schwerem Blutdruck- und Sauerstoffsättigungsabfall. Bei klinisch und radiologisch fehlenden Hinweisen für einen akuten Infekt interpretierten wir das Geschehen als *Jarisch-Herxheimer-Reaktion*, die bei *Tropheryma whipplei* auftreten kann. Nach intravenöser Gabe von Paracetamol, Methylprednisolon sowie kurzzeitig Noradrenalin stabilisierte sich die Situation. Die Ceftriaxongabe wurde für zwei Wochen ohne weitere Komplikationen fortgeführt, anschliessend erfolgte die Therapie mit Cotrimoxazol forte p.o. für ein Jahr. Der Patient zeigte unter dieser Therapie eine rasche und im Verlauf vollständige Regredienz seiner Beschwerden. Er berichtete über eine Normalisierung des Stuhlganges, eine Verbesserung des Appetits und eine deutliche Gewichtszunahme. Die Lymphadenopathie bildete sich zurück. Die Gangataxie besserte sich innert weniger Monate unter zusätzlicher Substitution von Vitamin B₁ und B₁₂. Die Belastungsdyspnoe war nach einigen Wochen bereits deutlich besser und nach sechs Monaten vollständig regredient. Die Diuretika-therapie konnte gestoppt werden. Echokardiographisch zeigte sich eine langsame Abnahme des pulmonalen Drucks. Ein Jahr nach Therapiebeginn war keine Rechts-

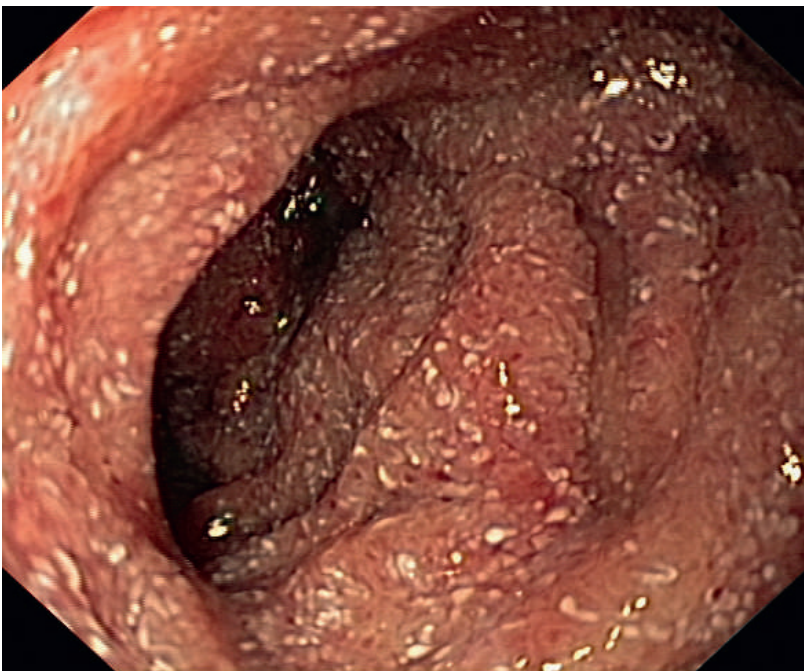


Abbildung 1: Endoskopischer Aspekt der Duodenalschleimhaut. Die weissen Stippchen entsprechen Lipidansammlungen. Dieses Bild findet sich häufig bei Morbus Whipple, ist aber nicht spezifisch.

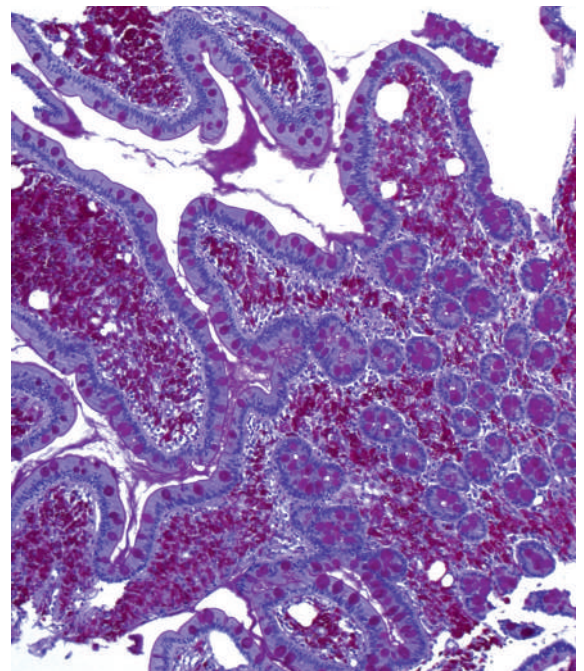


Abbildung 2: Duodenalschleimhaut in Periodic-acid-Schiff-Färbung (PAS). Deutlich zu erkennen sind die Massen von PAS-positiven Makrophagen (magentarot) in der Lamina propria. Daneben durch die Verarbeitung herausgelöste Lipidtropfen, die zum endoskopisch weisslichen Bild führen.

Korrespondenz:
 pract. med. Rebekka Giger
 Departement für Innere
 Medizin
 Kantonsspital Baden
 CH-5404 Baden-Dättwil
 rebekka.giger[at]ksb.ch

herzbelastung mehr nachweisbar bei nunmehr echokardiographisch normalem pulmonalem Druck (Tab. 1). Bei überdies mehrfach unauffälligem 24-Stunden-EKG wurde die orale Antikoagulation gestoppt.

Ein Jahr nach Therapieende ist der Patient weiterhin beschwerdefrei und gut belastbar, so dass keine weiteren Kontrolluntersuchungen mehr durchgeführt wurden und eine erfreuliche Restitutio ad integrum festgestellt werden konnte.

Diskussion

Der Morbus Whipple ist eine seltene systemische Infektionskrankheit, hervorgerufen durch *Tropheryma whipplei*, ein obligat intrazelluläres, gram-positives, nicht säurefestes, PAS-positives Stäbchenbakterium. Das klinische Manifestationsspektrum der Infektion ist breit: von asymptomatischem Trägertum über akute Diarrhoe bei Kindern, kulturnegativer Endokarditis bis hin zum «klassischen» Morbus Whipple mit Arthralgien, Diarrhoe, Malabsorption und neurologischen Beschwerden ist ein vielfältiges Bild möglich [1, 2, 5]. Aufgrund des häufigen Vorkommens des Erregers bei Gesunden, insbesondere Personen mit häufigem Kontakt zu Erdboden oder Abwässern (bis 25% [2]), wird ein spezifischer Defekt der zellulären Immunabwehr als Voraussetzung für die symptomatische Infektion vermutet [2]. Der klassische Morbus Whipple tritt mit einer Inzidenz von ca. 30 Fällen pro Jahr weltweit auf. Betroffen sind vor allem Männer europäischer Abstammung, das mittlere Erkrankungsalter beträgt 50 Jahre [2]. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die wichtigsten Manifestationen.

Die Inzidenz der PAH bei Morbus Whipple ist sehr niedrig. Es gibt lediglich vereinzelte Fallberichte ähnlich unserem über eine schwere, nach Antibiotikatherapie

Tabelle 2: Wichtigste Manifestationen des Morbus Whipple und ihre Häufigkeit [2].

Symptome	Häufigkeit
Arthralgien/nicht destruirende Arthritiden	67 bis 83%
Diarrhoe	63%
Bauchschmerzen	27%
Gewichtsverlust	57%
Lymphadenopathie	35%
ZNS-Symptome (Demenz, supranukleäre Ophthalmoplegie, Nystagmus, Myoklonus)	4 bis 20%
Kardiopulmonale Symptome: Pleuraergüsse, kulturnegative Endokarditis, Perikarditis, pulmonalarterielle Hypertonie	selten

reversible PAH [3–5]. Über den Pathomechanismus einer endothelialen Dysfunktion respektive einer Reduktion der vaskulären Diameter kann spekuliert werden. In einer Publikation ist ein Befall der subpleuralen Pulmonalarterien mit partieller Lumenobliteration durch PAS-positive Makrophagen und fibrinoide Ablagerungen beschrieben [4]. In zwei weiteren Fällen ist mikroskopisch die intramurale Infiltration von Pulmonalarterien durch *Tropheryma whipplei* mit reaktiver Intimaproliferation der befallenen Gefässe dokumentiert [6]. Dieser Umstand einer infektiös vermittelten Gefässentzündung erklärt wahrscheinlich die Pathogenese und insbesondere auch die potentielle Reversibilität der PAH bei Morbus Whipple.

Bei kompletter Reversibilität der PH unter Antibiotikatherapie und fehlenden anderweitigen Ursachen sehen wir in unserem Fall die Kausalität der Infektion mit *Tropheryma whipplei* und der Entwicklung einer PAH auch ohne Rechtsherzkatheteruntersuchung als erwiesen an.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- Schwartzman S, Schwartzman M. Whipple's disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013 May;39[2]:313–21.
- Bures J, Kopacova M, Douda T, Bartova J, Toms J, Rejchrt S, et al. Whipple's Disease: Our Own Experience and Review of the Literature. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;doi:10.1155/2013/478349.
- Baloiira A, Nunez M, Tumbeiro M, Parente-Lamelas I, Bastos M, Gutierrez M. Pulmonary hypertension associated with Whipple disease. *Eur Respir Rev. England;*2014:533–6.
- Lyle PL, Weber RD, Bogarin J, Kircher T. Reversible pulmonary hypertension in Whipple disease: a case report with clinicopathological implications, and literature review. *BMJ Case Rep.* 2009.
- Marschall J, Christoffel-Courtin C, Cottier C. Pulmonal-arterielle Hypertonie und Gewichtsverlust. *Schweiz Med Forum.* 2007;7:307–9.
- James TN, Bulkley BH. Whipple bacilli within the tunica media of pulmonary arteries. *Chest.* 1984 Sep;86;3:454–8.

Das Wichtigste für die Praxis

Der Morbus Whipple ist eine sehr seltene Ursache einer pulmonal-arteriellen Hypertonie. Aufgrund seiner Therapierbarkeit mit potentiell kompletter Reversibilität der pulmonal-arteriellen Hypertonie ist er aber eine wichtige Differentialdiagnose dieses ansonsten nur sehr beschränkt therapierbaren Krankheitsbildes. Daher sollte bei einer pulmonal-arteriellen Hypertonie, insbesondere bei weiteren verdächtigen Befunden, auch ein Morbus Whipple in Betracht gezogen werden.