

Morbus Whipple mit gastrointestinalen Beschwerden

Aussergewöhnliche Ursache einer migratorischen Polyarthrit

Cynthia Jermann^{a,b,c}^a dipl. Ärztin; ^b Rheumaklinik, Universitätsspital Zürich; ^c Institut für Physikalische Medizin, Meilen

Hintergrund

Zuweisungen zur Ursachenabklärung einer Polyarthrit sind häufig in der rheumatologischen Praxis. Die Differenzialdiagnostik ist breit, darunter fallen unter anderem rheumatoide Arthritis, Psoriasisarthritis, reaktive Arthritiden, Kollagenosen oder auch seltener paraneoplastische Arthritiden, und stellt hiermit eine grosse Herausforderung dar. Trotz ausführlicher Anamnese, klinischer, laboranalytischer und konventionell-radiologischer Untersuchung kann die Ursache nicht immer gefunden werden. Das Gelenkpunktat, wie auch in diesem Fall, ist ein wichtiger Baustein in der Differenzialdiagnostik.

Fallbericht

Anamnese

Eine 49-jährige Patientin wird uns zugewiesen zur Abklärung einer seit 2010 rezidivierenden Polyarthrit. Die Patientin berichtet im Rahmen der Erstkonsultation über schubweise auftretende, wandernde, asymmetrische, schmerzhafte und nicht belastungsabhängige Gelenkschwellungen an den Handgelenken, teils Fingergelenken, Zehengelenken und Sprunggelenken, jeweils anhaltend über drei bis vier Tage circa dreimal monatlich. Sie berichtet über Nacht- und Ruheschmerzen, aber keine Morgensteifigkeit. Aktuell bestünde seit zwei Tagen ein Streckdefizit des linken Ellenbogens, eine Schwellung des linken Sprunggelenks und eine Handgelenksschwellung rechts. Die Schmerzen würden relativ gut auf Ibuprofen 600 mg ansprechen. Des Weiteren berichtet die Patientin über einen Gewichtsverlust, welchen sie auf eine vorbekannte Bulimie zurückführte. Systemanamnestisch berichtet sie über Fieberepisoden, eine vermehrte Stuhlfrequenz von weicher Konsistenz bis viermal täglich und einen permanenten linksseitigen Tinnitus.

Bei der Patientin ist seit 2008 eine HIV-Infektion vorbekannt. Unter etablierter antiretroviraler Therapie zeigte sich insgesamt ein stabiler Verlauf mit vollständig supprimierter Viruslast und CD4-Lymphozyten

meist über 700/µl. Nur einmal war aktenanamnestisch zu eruieren, dass es aufgrund einer Malcompliance, bedingt durch eine psychosoziale Belastungssituation, zu einem Anstieg der Viruslast auf 73 Kopien/ml gekommen war. Nachfolgend war es in diesem Zusammenhang zu einer kurzzeitigen Episode von Fieber, nicht produktivem Husten, Kiefer- und Stirnhöhenschmerzen mit ausgeprägtem nächtlichem Schwitzen und nicht blutiger Diarrhoe gekommen. Bei Verdacht auf Sinusitis war eine Gabe von Co-Amoxicillin für fünf Tage erfolgt, welche zu einem kurzzeitigen Rückgang der Gelenkschmerzen führte.

Bezüglich Noxen bestand im Vorfeld ein erhöhter Alkoholkonsum. Zudem besteht ein Nikotinkonsum mit aktuell 20 Zigaretten pro Tag.

Die Co-Morbiditäten sind zusammenfassend: Leberzirrhose Child A, HIV-1-Infektion CDC-Stadium A2 (ED01/08), Klinefelter-Syndrom XXY mit Geschlechtsumwandlung von Mann zu Frau.

Zur regelmässigen Medikation zählen Emtricitabin/Tenofoviralafenamid, Rilpivirin, Spironolacton, Vitamin-B-Komplex, Thiamin B1, Calcium D3, Pantoprazol, Ibuprofen bei Bedarf, Baldrian und Clonidin.

Status und Befunde

Klinisch präsentiert sich die Patientin in gutem Allgemeinzustand und afebril (36,8 °C), normoton (104/75 mm Hg), und es sind keine Herzgeräusche auskultierbar. Der Body Mass Index (BMI) liegt bei 20,5 kg/m². Das Abdomen ist weich mit normalen Darmgeräuschen. Bei der Hautinspektion der Haut fallen wenige Telangiectasien über dem Dekolleté auf. Gelenksarthritiden sind nachweisbar im rechten Handgelenk, linken Ellenbogen mit Streckdefizit von 20°, sowie in den Metatarsophalangealgelenken (MTP-Gelenken) mit positivem Gänslen-Zeichen an beiden Füssen. In der neurologischen Untersuchung zeigen sich keine Auffälligkeiten.

Weitere Diagnostik

Sonomorphologisch bestätigt sich ein Erguss im linken Ellenbogen, rechten Handgelenk und im oberen Sprunggelenk (OSG) links.



Cynthia Jermann

Im gleichentags durchgeführten Gelenkpunktat des linken OSG zeigt sich eine Zellzahl von 19,15 Leukozyten (Lc) × 10³/µl mit polynukleären Zellen von 73% und mononukleären Zellen von 27%. Die PCR auf Chlamydien, Gonokokken und Borrelien ist negativ. Im linken Ellenbogenpunktat zeigt sich eine Zellzahl von 24 Lc × 10³/µl mit polynukleären Zellen von 76% und mononukleären Zellen von 24%. Weitere Analysen können aufgrund der geringen Menge (nur ein Tropfen) nicht durchgeführt werden.

Laboranalytisch zeigen sich bei der ersten Konsultation ausser einem leicht erhöhten C-reaktiven Protein (CRP) von 11 mg/l keine erhöhten Entzündungsparame-

ter; die GGT ist erhöht bei 43 U/l. Rheumafaktor (RF), Antikörper gegen cyclische Citrullinpeptide (Anti-CCP), Anti-SSA/Anti-SSB und antinukleäre Antikörper (ANA) sind negativ.

In der konventionell-radiologischen Untersuchung der Hände und Füsse sind keine erosiven respektive destruktiven Veränderungen ersichtlich.

Interessanterweise wurden in einer 2010 durchgeführten Computertomografie des Abdomens zur Beurteilung der ableitenden Harnwege und Lithiasis vermehrte Lymphknoten retroperitoneal, teilweise grenzwertig gross festgestellt, im Sinne einer unspezifischen Lymphadenopathie: exemplarisch paraaortal links 11 × 10 mm, interaortocaval 17 × 10 mm.

Erste Einschätzung und Therapie

Initial wird bei Verdacht auf seronegative Polyarthritits aufgrund bisher negativer Resultate für eine infektiöse Genese (PCR für Morbus Whipple war noch ausstehend) eine Therapie mit Methotrexat begonnen. Im Gelenkpunktat des oberen Sprunggelenks fällt dann die spezifische PCR auf *Tropheryma whipplei* hochtitrig (1 Mio. Kopien/ml) positiv aus, woraufhin das Methotrexat gestoppt wird.

Verlauf und weitere Diagnostik

Zur weiteren Diagnostik wird eine Gastroskopie mit bioptischer Probeentnahme im Duodenum veranlasst. Es zeigt sich eine leichte Duodenitis ohne histologischen Nachweis von Morbus Whipple (keine PAS-positiven Makrophagen, PCR negativ). Zur Evaluation einer ZNS-Beteiligung wird eine Liquorpunktion durchgeführt. Die Zellzahl und der Eiweissgehalt sind normwertig, die spezifische PCR negativ. Pragmatisch wird eine antibiotische Therapie mit Rocephin 2 g intravenös installiert. Hierunter kommt es bereits nach einer Woche zu einer kompletten Beschwerderegradienz. Aufgrund des guten Ansprechens kann die Rocephin-Gabe nach zwei Wochen auf Sulfamethoxazol/Trimethoprim oralisiert werden. Im weiteren Verlauf wird nach einem Jahr bei Beschwerdefreiheit das Sulfamethoxazol/Trimethoprim gestoppt.

Diskussion

Diese HIV-positive 49-jährige Patientin präsentierte sich mit einer seit Jahren bestehenden migratorischen Polyarthritits. Aufgrund eines positiven PCR-Resultats auf *Tropheryma whipplei* im OSG-Gelenkpunktat postulierten wir eine Morbus-Whipple-Erkrankung und installierten eine entsprechende antibiotische Therapie mit im Verlauf sehr gutem Ansprechen. Der erfreuliche Langzeitverlauf unterstützt unsere Hypothese.

Klassische Whipple-Krankheit (% Inzidenz)	Chronische lokalisierte Infektionen ^B	Akute Infektionen ^B
Gewichtsverlust (79-99)	Endokarditis	Gastroenteritis
Gastroenteritis (63-85)	Enzephalitis	Lungenentzündung
Bauchschmerzen (23-60)		Bacteremia
Arthritis (20-83)		
Neurologische Symptome (6-63)		

Tabelle 1: Klinische Manifestationen der *Tropheryma-whipplei*-Infektion (aus [1] © 2017 *Clinical Microbiology Reviews*, Nachdruck und Übersetzung mit freundlicher Genehmigung der «American Society for Microbiology»).

Charakteristische oder klinische Manifestation	Wert für Merkmal oder Häufigkeit der Patienten (%) die indizierte klinische Manifestation in der folgenden Studie:					
	Maizel et al. (166)	Fleming et al. (106)	Durand et al. (65)	Ojeda et al. (230)	Lagier et al. (102)	Gunther et al. (73)
Merkmal						
Veröffentlichung Jahr	1970	1988	1997	2010	2010	2015
Studienzeit	1950-1970	1954-1984	1967-1994	1947-2001	2000-2010	2002-2015
Land	Usa	Usa	Frankreich	Spanien	Frankreich	Deutschland
Nein. von Patienten	114	29	52	91	113	191
Männlich (%)	88	79	73	88	83	77
Mittleres Alter (Jahre) bei der Diagnose [Bereich]	50 [1-83]	54 [34-70]	55 [20-82]	56 [23-79]	57 [33-80]	57 [31-84]
Klinische Manifestation						
Gewichtsverlust	95	89	85	80	79	99
Durchfall	78	75	85	63	71	76
Bauchschmerzen	60	Ns	23	27	31	Ns
Hyperpigmentierung	47	54	15	25	Ns	Ns
Fieber	38	54	19	23	34	26
Gelenksymptome	65	82	83	20	78	68
Neurologische Symptome	Ns	43	21	16	22	24
Adenopathie	52	54	66	35	50	Ns
Pleuraerguss	Ns	7	10	9	14	Ns
Vorherige Gelenksymptome	Ns	Ns	67	58	Ns	Ns
Vorherige Verdauungssymptome	Ns	Ns	15	27	Ns	Ns
Chronischer Husten	Ns	Ns	2	3	Ns	Ns
Rückfall	Ns	Ns	13	12	Ns	Ns

Tabelle 2: Häufigkeit klinischer Manifestationen bei sechs Gruppen von Patienten mit klassischer Whipple-Krankheit (aus [1] © 2017 *Clinical Microbiology Reviews*, Nachdruck und Übersetzung mit freundlicher Genehmigung der «American Society for Microbiology»).

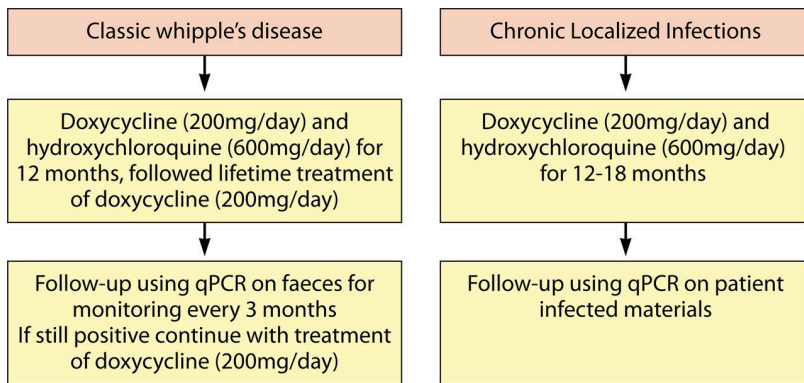


Abbildung 1: Empfohlene Behandlung einer *Tropheryma-whipplei*-Infektion. (aus [1]
© 2017 *Clinical Microbiology Reviews*, Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der
«American Society for Microbiology»).

Die Morbus-Whipple-Erkrankung wird verursacht durch ein nicht säurefestes grampositives, obligat intrazelluläres Stäbchenbakterium. Die Erkrankung ist nach George H. Whipple benannt, welcher das Krankheitsbild erstmalig 1907 bei einem Missionar beschrieb und eine infektiöse Genese vermutete. In den letzten Jahren wurde ein breites klinisches Spektrum der Erkrankung festgestellt [1, 2], siehe Tabellen 1 und 2. Einerseits wird eine klassische Form mit gastrointestinalen Symptomen, Gewichtsverlust und Lymphadenopathie beschreiben, andererseits die lokalisierte Form, welche extra-intestinale Organe (Endokarditis, Enzephalitis, Spondylitis, Spondylodisitis, Uveitis etc.) ohne Beteiligung des Verdauungstrakts befällt. Zudem sind akute Infektionen wie Gastroenteritis und Pneumonie bekannt. Des Weiteren gibt es asymptomatische Träger. Diese wurden gehäuft unter Klärwerksarbeitern und bei Familien von Patienten mit Morbus

Whipple nachgewiesen. Eine Mensch-zu-Mensch-Transmission, verstärkt durch schlechte hygienische Bedingungen, wurde daher postuliert [3, 4].

Die klassische Whipple-Erkrankung ist sehr selten. Frühere epidemiologische Studien kleiner Stichprobengrößen liessen ein gehäuftes Auftreten bei weissen Männern mittleren Alters vermuten. Eine neuere gross angelegte Studie aus einer bevölkerungsbasierenden Datenbank der USA zeigte eine ähnliche Rate bei Männern und Frauen [5]. Der typische Verlauf des klassischen Morbus Whipple beginnt im Prodromalstadium mit flüchtigen arthritischen Beschwerden, welche sich Monate bis Jahre vor Beginn der typischen gastrointestinalen Manifestationen und ZNS-Manifestationen zeigen können. Beim Gelenkbefall handelt es sich meist um eine seronegative, nicht destruktive Oligo- bis Polyarthrit von migratorischem Charakter, welche der Diagnose im Durchschnitt 6,7 Jahre vorangeht [6]. Über Manifestationen passend zur Spondylarthritis, -diszitis oder Morbus Still wurde ebenfalls berichtet [7, 8]. Oft kommt es in diesem Stadium zu Fehldiagnosen, aufgrund derer eine Basistherapie begonnen wird und die fatalerweise bei fehlendem Ansprechen mit einem TNF- α -Hemmer (TNF: Tumornekrosefaktor) ausgebaut wird. Da es in Folge schlimmstenfalls zu tödlichen Verläufen kommen kann, sollte vor der Behandlung mit einem TNF-alpha-Hemmer eine Infektion mit *Tropheryma whipplei* ausgeschlossen werden [9, 10]. Hinweisend ist auch das rasche Ansprechen innerhalb von zwei bis vier Wochen nach Beginn einer antibiotischen Therapie.

Diagnose

Die Diagnosestellung einer Whipple-Erkrankung ist aufgrund des hohen Trägertums in gewissen Populationen erschwert. Ein positiver PCR-Nachweis in Stuhl-, Speichelproben und duodenalen Biopsien haben daher eine eingeschränkte Spezifität [11]. Als Goldstandard wird der mikroskopische Nachweis von vakuolisierten Makrophagen mit PAS-positiven Einschlüssen in der Duodenalbiopsie verlangt. Dies kann jedoch gerade bei rheumatologischen Erkrankungen zu Unterdiagnosen führen [12].

Therapie

Zur Wahl der optimalen Wirkstoffe für die Therapie des Morbus Whipple bestehen kontroverse Meinungen, sodass nicht von etablierten Therapierichtlinien gesprochen werden kann. Empfohlen werden einerseits die intravenöse Gabe von Ceftriaxon, gefolgt von Co-trimoxazol, andererseits die Kombination von Hydroxychloroquin und Doxycyclin (Abb. 1). Einigkeit besteht in der Notwendigkeit einer mehrmonatigen, eventuell lebens-

Das Wichtigste für die Praxis

- Der klassische Morbus Whipple mit gastrointestinalen Beschwerden, Arthritis und Gewichtsverlust ist selten. Dabei gehen die Gelenksbeschwerden den übrigen Manifestationsformen oft Jahre voraus.
- Bei Abklärung einer seronegativen Polyarthrit sollte differenzialdiagnostisch an eine Infektion mit *Tropheryma whipplei* als Vorstadium eines klassischen Morbus Whipple gedacht werden.
- Goldstandard der Diagnostik ist der histologische Nachweis von PAS-positiven Einschlüssen in den Makrophagen der Duodenalbiopsie mit immunhistologischem oder molekularbiologischem Nachweis von *Tropheryma whipplei*.
- Der PCR-Nachweis von *Tropheryma whipplei* aus entzündeten sterilen Gewebsflüssigkeiten darf als diagnostisches Kriterium einer Infektion gewertet werden.
- Bei *Tropheryma-whipplei*-Infektion und insbesondere bei Morbus Whipple mit ZNS-Befall ist eine langdauernde Antibiotikatherapie nötig, wobei deren Art und Dauer zurzeit kontrovers diskutiert werden.

langen Behandlung, wobei die Penetration sowohl ins Zellinnere als auch ins ZNS, eine natürliche Trimethoprim-Resistenz und ein mögliches Therapieversagen unter einzelnen Substanzen zu berücksichtigen sind. In unserem speziellen Fall sind insbesondere die zahlreichen sich ergebenden Fragen und Diskussionen interessant. Es zeigt sich wie oft in der Medizin, dass nicht jeder Fall eindeutig nach dem Lehrbuch einzuordnen ist. Schlussendlich stellt sich die Frage, ob die Diagnose eines Morbus Whipple hier wirklich zweifelsfrei gestellt werden kann: Die vier Hauptmanifestationen Arthralgien, Gewichtsverlust, Diarrhoe und abdominelle Schmerzen erfüllt die Patientin teilweise; der Goldstandard des Nachweises konnte aber nicht erfüllt werden. Es darf jedoch der PCR-Nachweis aus einer sterilen Gewebsflüssigkeit als diagnostisches Kriterium miteinbezogen werden. Auch das rasche Ansprechen auf Antibiotika spricht für die Diagnose.

Disclosure Statement

Die Autorin hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- Dolmans RA, Boel CH, Lacle MM, Kusters JG. Clinical Manifestations, Treatment, and Diagnosis of Tropheryma whipplei Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2017 Apr;30(2):529–55. 10.1128/CMR.00033-1628298472
- Durand DV, Lecomte C, Cathébras P, Rousset H, Godeau P. Whipple disease. Clinical review of 52 cases. The SNFMI Research Group on Whipple Disease. Société Nationale Française de Médecine Interne. *Medicine (Baltimore)*. 1997 May;76(3):170–84. 10.1097/00005792-199705000-000039193452
- Fenollar F, Trani M, Davoust B, Salle B, Birg ML, Rolain JM, et al. Prevalence of asymptomatic Tropheryma whipplei carriage among humans and nonhuman primates. *J Infect Dis*. 2008 Mar;197(6):880–7. 10.1086/52869318419351
- Schöniger-Hekele M, Petermann D, Weber B, Müller C. Tropheryma whipplei in the environment: survey of sewage plant influents and sewage plant workers. *Appl Environ Microbiol*. 2007 Mar;73(6):2033–5. 10.1128/AEM.02335-0617277223
- Keita AK, Bassene H, Tall A, Sokhna C, Ratmanov P, Trape JF, et al. Tropheryma whipplei: a common bacterium in rural Senegal. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 Dec;5(12):e1403. 10.1371/journal.pntd.000140322206023
- Elchert JA, Mansoor E, Abou-Saleh M, Cooper GS. Epidemiology of Whipple's Disease in the USA Between 2012 and 2017: A Population-Based National Study. *Dig Dis Sci*. 2019 May;64(5):1305–11. 10.1007/s10620-018-5393-930488239
- Puéchal X. Whipple disease and arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2001 Jan;13(1):74–9. 10.1097/00002281-200101000-0001211148719
- Puéchal X. Whipple's arthritis. *Joint Bone Spine*. 2016 Dec;83(6):631–5. 10.1016/j.jbspin.2016.07.00127502365
- Sluszniaik M, Tarner IH, Thiele A, Schmeiser T. Facettenreichtum des Morbus Whipple. *Z Rheumatol*. 2019 Feb;78(1):55–65. 10.1007/s00393-018-0573-830552512
- Mahnel R, Kalt A, Ring S, Stallmach A, Strober W, Marth T. Immunosuppressive therapy in Whipple's disease patients is associated with the appearance of gastrointestinal manifestations. *Am J Gastroenterol*. 2005 May;100(5):1167–73. 10.1111/j.1572-0241.2005.40128.x15842595
- Marth T. Systematic review: whipple's disease (Tropheryma whipplei infection) and its unmasking by tumour necrosis factor inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Apr;41(8):709–24. 10.1111/apt.1314025693648
- Amsler L, Bauernfeind P, Nigg C, Maibach RC, Steffen R, Altwegg M. Prevalence of Tropheryma whipplei DNA in patients with various gastrointestinal diseases and in healthy controls. *Infection*. 2003 Mar;31(2):81–5. 10.1007/s15010-002-3083-012682812
- Herbette M, Cren JB, Joffres L, Lucas C, Ricard E, Salliot C, et al.; Société de Rhumatologie de l'Ouest and the network VICTOR HUGO. Usefulness of polymerase chain reaction for diagnosing Whipple's disease in rheumatology. *PLoS One*. 2018 Jul;13(7):e0200645. 10.1371/journal.pone.020064530020975

Cynthia Jermann, pract. med
Universitätsspital Zürich
Rheumaklinik und Institut
für Physikalische Medizin
Gloriastrasse 25
CH-8006 Zürich
c.giebels[at]bluewin.ch