läs mer Fullständig referenslista och engelsk sammanfattning http://ltarkiv.lakartidningen.se

Whipples sjukdom – ovanlig, men sannolikt underdiagnostiserad

DINOS VEROUHIS, ST-läkare
dinos.verouhis@karolinska.se
KENNETH PEHRSSON, docent, överläkare; båda vid hjärtkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Whipples sjukdom är en ovanlig men sannolikt underdiagnostiserad infektionssjukdom som orsakas av bakterien Tropheryma whipplei. Symtom från de flesta organsystem förekommer i varierande kombinationer, och patienterna träffar ofta läkare inom en rad olika specialiteter och får flera olika diagnoser innan rätt diagnos ställs. Whipples sjukdom orsakar betydande lidande hos drabbade patienter och upptäcks inte sällan förrän vid obduktion. En ökad kännedom om och uppmärksamhet på sjukdomen bland läkare i allmänhet kan förhoppningsvis leda till tidigare diagnos och till minskat lidande och bättre prognos för patienterna.

Fallbeskrivning

En man av europeiskt ursprung född 1940 har sedan början av 1990-talet i varierande omfattning dragits med ledbesvär, framför allt värk och svullnad i finger- och fotleder samt ryggvärk. Under åren har patienten även besvärats av återkommande diarré och noterat en moderat viktnedgång. Parallellt med detta har pendlande CRP-stegring, leukocytos och subfebrilitet noterats.

Patienten har följts för sina besvär hos reumatolog. Kliniska misstankar om bakomliggande sarkoidos, gikt, pseudogikt och reumatoid artrit har inte kunnat bekräftas objektivt, och gällande diagnos har varit seronegativ icke-erosiv polyartrit. Kompletterande undersökningar har omfattat upprepade DT av torax (enstaka små pleurala förtjockningar som varit oförändrade över tiden), PET-DT buk (inga anmärkningsvärda fynd) och magnetkamera- och röntgenundersökning av kotpelare (degenerativa förändringar).

Infektionskonsult har bedömt att det inte föreligger någon bakteriell infektion som orsak till besvären. Genom åren har patienten haft grundbehandling med prednisolon 5–30 mg/dag och i perioder tilläggsbehandling med sulfasalazin, metotrexat, leflunomid och kolchicin. Kortisonbehandlingen har betydligt minskat besvären, men total besvärsfrihet har aldrig uppnåtts. Övriga preparat har inte haft tydlig effekt, förutom möjligen kolchicin, vars insättning dock sammanföll med dosökning av kortison. Patientens leukocytos och CRP-stegring har inte tydligt svarat på kortisonbehandlingen, men en tillfällig prompt effekt på såväl dessa parametrar som symtom sågs 2008 i samband med kortvarig cefotaximkur som gavs på grund av feber och förhöjt CRP utan att bakomliggande orsak till dessa var känd.

Patientens första kontakt med hjärtkliniken var i november 2008. Han vårdades då för en subendokardiell hjärtinfarkt och genomgick perkutan kranskärlsintervention (PCI) mot stenos i a circumflexa. Transtorakal ekokardiografi under vårdtiden påvisade lätt sänkt systolisk vänsterkammarfunktion (relaterat till hypokinesi i vänster kammares lateralvägg), måttlig diastolisk vänsterkammardysfunktion, måttlig högerkammarsvikt, lindrig aortastenos och kombinerat mitralisvitium med mycket lindrig stenos och insufficiens grad 2/4. Inga vegetationer kunde påvisas. Transesofageal ekokardiografi var planerad men fullföljdes inte på grund av svårigheter att få ned ultraljudsproben.

Efter tilltagande besvär med framför allt dyspné vårdades patienten åter på hjärtkliniken i slutet av december 2009 för en ny subendokardiell hjärtinfarkt. PCI mot in-stent-restenos i a circumflexa genomfördes då. Transtorakal ekokardiografi fann progress av mitralisstenosen till måttlig, men i övrigt var bilden väsentligen oförändrad jämfört med tidigare undersökning.

Patienten upplevde dock ingen förbättring efter genomgången PCI och återinlades i februari 2010 på grund av fortsatta uttalade besvär med dyspné. Transtorakal och transesofageal ekokardiografi fann fortsatt progress av mitralisstenosen, som nu befanns vara tät. Sålunda förelåg en snabbt progredierande mitralisstenos hos en patient utan känd genomgången reumatisk feber, vilket utgör en differentialdiagnostisk utmaning [1-3] (Tabell I).

Kombinationen av atypiska ledbesvär, diarré, viktnedgång, subfebrilitet, CRP-stegring och leukocytos föranledde funderingar om möjlig bakomliggande gemensam orsak, och misstanke om Whipples sjukdom uppkom. För att bekräfta diagnosen utfördes i februari 2010 esofagogastroduodenoskopi med biopsering från distala duodenum. Biopsin visade fokal kronisk inflammation med aktivitetstecken men inte PAS-positiva makrofager, således ingen typisk bild för Whipples sjukdom. PCR för 16S rRNA för Tropheryma whipplei var dock positiv. Detta tillsammans med väl överensstämmande kliniska fynd ansågs tillräckligt för att fastställa diagnosen och inleda behandling i form av intravenöst ceftriaxon 2 g×1 i 14 dagar följt av peroralt trimetoprim–sulfametoxazol (160/800 mg) 1×2 med en planerad behandlingstid på ett år. Redan efter några få veckors behandling beskrev patienten en dramatisk förbättring. Ledbesvären försvann helt, och de tidigare mycket uttalade dyspnébesvären minskade betydligt. Feber, CRP och leukocyter var i snabbt sjunkande.

Whipples sjukdom

Tidigt i sin karriär (1907) publicerade den amerikanske patologen George Hoyt Whipple (sedermera Nobelpristagare 1934

sammanfattat

Whipples sjukdom orsakas av bakterien Tropheryma whipplei, som kan infektera de flesta organsystem i kroppen. Sjukdomsbilden kan vara mycket varierad.
Här beskrivs ett fall där en 69-årig man med långvariga ledbesvär, diarré, viktnedgång, mitralisstenos och CRP-stegring snabbt förbättrades efter insatt behandling när diagnosen Whipples sjukdom ställts.
En betydande underdiagnostik av Whipples sjukdom föreligger sannolikt, och en ökad uppmärksamhet på sjukdomen vore värdefull.

TABELL I. Orsaker till mitralisstenos [1, 2].

Reumatisk feber, cirka 85 procent
Degenerativa förändringar, cirka 12 procent
Ovanliga diagnoser
Kongenital hjärtsjukdom
Karcinoid
SLE
Reumatoid artrit
Gikt
Mukopolysackaridos
Fabrys sjukdom
Whipples sjukdom
Bakteriell vegetation
Tumör
Läkemedelsbiverkan

TABELL II. Viktiga symtom och kliniska fynd vid Whipples sjukdom [6, 20, 22].

Manifestationer	Förekomst, procent
Viktnedgång	80–90
Hypoalbuminemi	90
Anemi	75–90
Artropati	70–90
Buksmärta	50–90
Diarré	70–85
Stegring av sänka	70
Kardiell påverkan	35–65
Feber	40–60
Hyperpigmentering	40–60
Lymfadenopati	40–60
Pulmonell påverkan	35–60
Hypotoni	35
Perifera ödem	30
CNS-påverkan	20–30
Okulär påverkan	5–15

för sin forskning kring behandling av perniciös anemi) en fallpresentation baserad på obduktionsfynden hos en 36-årig manlig läkare med 5 års anamnes på ledvärk, viktnedgång, diarré, feber och kronisk hosta [4]. Han fann inlagring av fett i tarmväggar och lymfkörtlar samt stavformiga inklusioner i makrofager och insåg att han hade funnit en tidigare icke namngiven sjukdom (även om liknande fynd hade beskrivits 12 år tidigare av Allchim och Hebb) [5]. Whipple tycks dock inte ha tolkat fynden som relaterade till infektionssjukdom utan snarare som uttryck för sjuklig fettmetabolism. Han benämnde tillståndet »intestinal lipodystrofi«.

Det var inte förrän 1961 som det med hjälp av elektronmikroskopi kunde visas att dessa stavformiga strukturer sannolikt var intracellulära bakterier [6]. Dessa bakterier visade sig dock vara svåra att odla fram, och identifiering med hjälp av 16S rRNA-PCR under 1990-talet [7, 8] föregick den första framgångsrika odlingen år 2000 [9]. Denna grampositiva bakterie har fått namnet Tropheryma whipplei och tillhör gruppen aktinomyceter.

Förekomst. Publikationer kring Whipples sjukdom utgörs huvudsakligen av fallrapporter, ett antal översikter och en mer omfattande monografi [10]. I Läkartidningen har sjukdomen presenterats i två tidigare artiklar [11, 12]. Sammantaget omfattar litteraturen dock inte mer än något tusental fall [13]. Den typiske patienten är en medelålders man (mer än 80 procent i flera material) av europeisk härkomst som besvärats av svårtolkade symtom framför allt från leder och gastrointestinalkanalen under flera år innan diagnosen ställts [14]. Sjukdomen är ovanlig men sannolikt underdiagnostiserad, och incidensen är mycket svår att uppskatta. Tropheryma whipplei har påvisats även hos personer utan symtom som kan kopplas till Whipples sjukdom, men omfattningen av detta är oklar [15, 16]. Bakterien har hittats i prov från vattenreningsverk [17, 18], och högre förekomst av bakterien har noterats bland annat hos friska arbetare i reningsverk [18]. Sjukdomen tycks vara mer vanligt förekommande hos bland annat bönder [6], och det finns rapporterat ansamling av fall hos grannar [19]. Varför vissa personer utvecklar symtom och andra blir asymtomatiska bärare är okänt, men immunologiska faktorer har diskuterats [20]. Smittvägen är fortfarande okänd, men framför allt fekal-oral väg har föreslagits [21].

Symtom. Då det rör sig om en bakterie som kan infektera de flesta organsystem i kroppen kan symtomfloran vara mycket varierad. Mest frekvent förekommande är symtom som härrör från gastrointestinalkanalen och från leder. Viktnedgång och tecken på malabsorption ses ofta. Förekomst av lymfkörtelförstoring, patologi i luftvägar, hyperpigmentering, CNS-symtom och kardiell påverkan är inte ovanligt. Hypoalbuminemi, förhöjda inflammationsparametrar, feber, leukocytos, anemi, trombocytos, trombocytopeni med flera biokemiska avvikelser förekommer mer eller mindre ofta (Tabell II) [6, 20, 22].

Ledbesvär är inte sällan debutsymtom och uppträder ofta flera år innan diagnosen ställs [14]. Vanligtvis är bilden den av skovvis förlöpande migrerande polyartralgi eller polyartrit i stora leder, men även engagemang av mindre leder, sakroiliit och kronisk artrit förekommer.

Diarré (steatorré eller vattnig diarré), viktnedgång och tecken på malabsorption förekommer hos de flesta, ibland i kombination med buksmärtor. Hematochezi, hepato- och splenomegali samt hepatit finns beskrivet.

Även luftvägarna kan vara påverkade. Kronisk hosta, lunginfiltrat, pleurit och pleuravätska är inte ovanliga fynd.

En mycket bred flora av CNS-symtom förekommer och omfattar kognitiv nedsättning, depression, personlighetsförändring, oftalmoplegi, ataxi m m. CNS-symtom har rapporterats hos upp till 63 procent, men i obduktionsmaterial har CNS-engagemang noterats hos mer än 90 procent av patienterna [13].

Kliniska kardiella fynd vid Whipples sjukdom har i vissa material rapporterats hos ungefär hälften av patienterna, men i obduktionsstudier har engagemang av perikardiet, myokardiet och klaffar setts hos ännu fler [23]. Endokardit och vitier är de vanligaste kliniska manifestationerna och ses på framför allt aorta- och mitralisklaffar [24-26]. Även perikardit, myokardit och kranskärlsarterit förekommer [25]. Givet de stora svårigheterna att odla fram Tropheryma whipplei, och då infektionen kräver mycket lång tids antibiotikabehandling, är det viktigt att överväga bakterien vid misstanke om odlingsnegativ endokardit [24, 26]. Det är viktigt att känna till att en betydande andel av dessa endokarditer förekommer isolerade utan andra symtom relaterade till Whipples sjukdom [24].

Diagnostik. Vanligen ställs diagnosen på biopsimaterial från duodenum eller jejunum, men även material från annan afficierad vävnad såsom klaffar, cerebrospinalvätska, lymfkörtlar eller ledvätska kan analyseras [22]. Den traditionella analysmetoden är PAS-färgning, som påvisar PAS-positiva inklusioner i makrofager. Negativ PAS-färgning utesluter dock inte diagnosen och bör kompletteras med PCR för 16S rRNA [13].

Även immunhistokemiska analyser finns att tillgå [27]. Bakterien kan vidare påvisas med hjälp av elektronmikroskopi, men detta används sällan i klinisk vardag [20]. Odling av Tropheryma whipplei är komplicerad och görs vanligen inte i den kliniska diagnostiken [9].

Behandling. Obehandlad Whipples sjukdom har en mycket dålig prognos [3, 13], men korrekt antibiotikabehandling har ofta en dramatisk effekt på symtomen [28]. Terapirekommendationerna baseras framför allt på ackumulerade erfarenheter genom åren [6], men nyligen har den första prospektiva randomiserade behandlingsstudien avslutats [29]. Då Tropheryma whipplei ofta återfinns i cerebrospinalvätska även vid frånvaro av CNS-symtom [30] är det viktigt att använda antibiotika som penetrerar blod–hjärnbarriären [20]. Behandlingstiden rekommenderas vara minst ett år för att minska risken för recidiv [6]. Över tiden har ett flertal olika preparat använts [6]. Aktuella rekommendationer framhåller initial parenteral behandling med ceftriaxon 2 g dagligen (alternativt meropenem eller en kombination av penicillin G och streptomycin) i 14 dagar, följt av peroralt trimetoprim–sulfametoxazol (160/800 mg) 1×2 i minst ett år [13, 29]. Dessa kurer är effektiva och kopplade till lägst risk för återinsjuknande [16, 28, 29, 31]. CNS-symtom är vanliga vid recidiv och är då kopplade till en sämre prognos [28, 31]. I dessa fall har alternativa antibiotikaregimer och interferon-gamma provats [32].

Slutsats

Det faktum att vår patient under många år utreddes extensivt och bedömdes av flera erfarna specialister utan att rätt diagnos ställdes, trots den (med facit i hand) relativt iögonfallande symtomutbredningen, talar för att Whipples sjukdom är underdiagnostiserad även i Sverige. Med tanke på den dåliga prognosen i obehandlat tillstånd, det ofta stora lidandet för patienterna och möjligheterna till effektiv behandling, är det angeläget med ökad kunskap om och uppmärksamhet för sjukdomen bland läkare inom alla de specialiteter som dessa patienter med sin varierande symtombild kan komma att söka. Vi föreslår att Whipples sjukdom mer aktivt övervägs i differentialdiagnostiken vid framför allt atypisk polyartralgi, oklara CNS-symtom, odlingsnegativ endokardit, vitier av oklar genes samt tillstånd med diarré och viktnedgång.

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

REFERENSER

2. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J. 2003;24(13):1231-43.
4. Whipple G. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestine and mesenteric lymphatic tissues. Bull Johns Hopkins Hosp. 1907;18:382-91.
6. Dutly F, Altwegg M. Whipple's disease and »Tropheryma whipelii«. Clin Microbiol Rev. 2001; 14(3):561-83.
7. Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. N Engl J Med. 1992;327(5):293-301.
8. Wilson KH, Blitchington R, Frothingham R, Wilson JA. Phylogeny of the Whipple's-disease-associated bacterium. Lancet. 1991;338(8765):474-5.
9. Raoult D, Birg ML, La Scola B, Fournier PE, Enea M, Lepidi H, et al. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. N Engl J Med. 2000;342(9):620-5.
10. Dobbins WO. Whipple's disease. Springfield (IL): Charles C Thomas; 1987.
13. Fenollar F, Puechal X, Raoult D. Whipple's disease. N Engl J Med. 2007;356(1):55-66.
14. Puechal X. Whipple disease and arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2001;13(1):74-9.
15. Ehrbar HU, Bauerfeind P, Dutly F, Koelz HR, Altwegg M. PCR-positive tests for Tropheryma whipelii in patients without Whipple's disease. Lancet. 1999; 353(9171):2214.
18. Schoniger-Hekele M, Petermann D, Weber B, Muller C. Tropheryma whipplei in the environment: survey of sewage plant influxes and sewage plant workers. Appl Environ Microbiol. 2007; 73(6):2033-5.
20. Marth T, Raoult D. Whipple's disease. Lancet. 2003;361(9353): 239-46.
22. Marth T, Schneider T. Whipple disease. Curr Opin Gastroenterol. 2008;24(2):141-8.
23. McAllister HA Jr, Fenoglio JJ Jr. Cardiac involvement in Whipple's disease. Circulation. 1975;52(1): 152-6.
25. Khairy P, Graham AF. Whipple's disease and the heart. Can J Cardiol. 1996;12(9):831-4.
26. Lepidi H, Fenollar F, Dumler JS, Gauduchon V, Chalabreysse L, Bammert A, et al. Cardiac valves in patients with Whipple endocarditis: microbiological, molecular, quantitative histologic, and immunohistochemical studies of 5 patients. J Infect Dis. 2004; 190(5):935-45.
27. Baisden BL, Lepidi H, Raoult D, Argani P, Yardley JH, Dumler JS. Diagnosis of Whipple disease by immunohistochemical analysis: a sensitive and specific method for the detection of Tropheryma whipplei (the Whipple bacillus) in paraffin-embedded tissue. Am J Clin Pathol. 2002;118(5):742-8.
28. Feurle GE, Marth T. An evaluation of antimicrobial treatment for Whipple's disease. Tetracycline versus trimethoprim-sulfamethoxazole. Dig Dis Sci. 1994; 39(8):1642-8.
29. Feurle GE, Junga NS, Marth T. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. Gastroenterology. 2010;138(2):478-86; quiz 11-2.
30. von Herbay A, Ditton HJ, Schuhmacher F, Maiwald M. Whipple's disease: staging and monitoring by cytology and polymerase chain reaction analysis of cerebrospinal fluid. Gastroenterology. 1997;113(2):434-41.

Annonsera efter läkare?

En annons i Läkartidningen ger automatiskt en annons på vår jobbsajt Karriär&Arbete

Utmanande saklig Läkartidningen