

Whipple-kór sikeres kezelése

Nyirokcsomó-megnagyobbodás miatt vizsgált beteg kórlefolyása

Somogyi Ágota, Szabó Tamás, Kisházi Péter, Kiss Erika, Arató Gabriella, Pál Katalin, Madácsy László

SUCCESSFUL TREATMENT OF WHIPPLE'S DISEASE IN A PATIENT WITH LYMPH NODE ENLARGEMENT

BEVEZETÉS – Az intestinalis lipodystrophia vagy Whipple-kór ritka, krónikus, szisztémás bakteriális infekció következménye. Általában a 40 év feletti kaukázusi népcsoportokhoz tartozó férfiak betegsége. Leggyakrabban a bélrendszert betegíti meg, hasi fájdalommal, hasmenéssel, felszívódási zavarral és fogyással jár, ezek következményeként hiányállapotok alakulnak ki. A változatos klinikai képet hőemelkedés, láz, vándorló ízületi gyulladás, fájdalom, nyirokcsomó-megnagyobbodás, a bőr hiperpigmentációja, a savós hártályk gyulladása, perifériás és központi idegrendszeri elváltozások jellemezhetik. A betegség sokszínűsége a diagnózis felállítását évekkel, évtizedekkel késleltetheti.

ESETISMERTETÉS – A szerzők 51 éves férfi betegük esetét ismertetik, aki fogyás, a subileus klinikai tünetei miatt került kórházba. A vizsgálati leletek alapján ennek hátterében lymphomabetegséget gyanítottak. Az exploratív laparotomia során nyert nyirokcsomó-biopsziás minta szövettani és elektronmikroszkópos vizsgálata Whipple-kórt igazolt, amelyet a mély duodenumbiopszia kórszövettani vizsgálata is alátámasztott. Hat hónapos sulfamethoxazol- és trimetoprimkezeléssel a szerzők komplett klinikai és molekuláris biológiai remissziót értek el.

KÖVETKEZTETÉS – A Whipple-kórra jellemzőnek mondott intestinalis tünetek nem specifikusak. Crohn-betegség, coeliakia, amyloidosis, macroglobulinaemia, histoplasmosis, az AIDS-betegek nem tuberculosus mycobacteriumfertőzése, valamint a gyomor-bél rendszert, illetve a hasi nyirokregiót érintő lymphomabetegség hasonló klinikai képet okoz. A kezelés nélkül halálhoz vezető fertőzés, egy évig tartó sulfamethoxazol- és trimetoprimterápiára általában komplett klinikai remisszióba kerül, a beteg gyógyul.

INTRODUCTION – Intestinal lipodystrophy, Whipple's disease is an uncommon, chronic, systemic bacterial infection. It occurs predominantly in Caucasian males older than 40 years. The gastrointestinal tract is the most frequently involved organ, with clinical manifestations such as abdominal pain, malabsorption syndrome with diarrhea and weight loss. Patient may present with low grade fever or fever of unknown origin, arthritis, lymphadenopathy, skin hyperpigmentation, endocarditis, pleuritis and peripheral and central neurological manifestations. Due to the wide variability of symptoms, the clinical diagnosis is very difficult and it is often made only years or even decades after the initial presentation.

CASE REPORT – A 51-year-old Caucasian race man was admitted to the hospital with weight loss and signs of subileus, referred for suspected lymphoma. After the exploratory laparotomy and lymphadenectomy the histological and the electron microscopical diagnosis was Whipple's disease which was confirmed with histology from deep duodenal biopsy. Trimethoprim and sulfamethoxazole therapy for 6 months resulted in complete clinical and molecular biological healing.

CONCLUSION – Clinical signs of Whipple's disease are non-specific and may mimic Crohn's disease, coeliac disease, amyloidosis, macroglobulinaemia, histoplasmosis, infection with non-tuberculous mycobacterium in AIDS patients and lymphomas. Therefore, differential diagnosis is of critical importance. The natural evolution of the disease without treatment is always fatal. Trimethoprim and sulfamethoxazole for at least 1 year is usually considered adequate to eradicate the infection.

Whipple-kór, *Tropheryma whipplei*

Whipple's disease, *Tropheryma whipplei*

dr. Somogyi Ágota (levelező szerző/correspondent), dr. Szabó Tamás, dr. Pál Katalin, dr. Madácsy László: Fejér Megyei Szent György Kórház I. Sz. Belgyógyászat/
1st Department of Internal Medicine/Szent György Hospital of County Fejér;
H-8000 Székesfehérvár, Seregélyesi u. 3. E-mail: asomogyi@mail.fmkohaz.hu

dr. Kisházi Péter: Fejér Megyei Szent György Kórház Patológiai Osztály/ Department of Pathology,
Szent György Hospital of County Fejér; Székesfehérvár

dr. Kiss Erika: Fejér Megyei Szent György Kórház Radiológiai Osztály/Department of Radiology,
Szent György Hospital of County Fejér; Székesfehérvár

dr. Arató Gabriella: Országos Gyógyintézeti Központ Patológiai Osztálya/Department of Pathology,
National Medical Centre; Budapest

Érkezett: 2004. július 27. Elfogadva: 2004. szeptember 14.

Az intestinalis lipodystrophiát, mai nevén Whipple-kórt, *George Hoyt Whipple* írta le 1907-ben (1). A patológus a halálhoz vezető testsúlycsökkenést, lázat, krónikus köhögést és arthritist a bélmucosa, a mesenterium, a szív és a tüdő macrophagejtjeiben lerakódó zsírral és zsírsavakkal hozta összefüggésbe. A betegség hátterében anyagcserézavart feltételezett. A megbetegedés tüneteit *Allchim* és *Hebb* már 1895-ben leírták, de a betegség önálló entitás voltát nem ismerték fel (2). A macrophagok perijódsav-Schiff- (PAS) pozitivitása 1949-től hisztológiai kritérium (3); a bakteriális fertőzés kóroki szerepe 1961-től ismert (4–6); a kórokozót 1991–92-ben (7, 8), teljes génszerkezetét 2003-ban azonosították (9). A Whipple-bacilus izolálása 1997-ben, tenyésztetősége 2000-ben valósult meg (10, 11). A diagnosztikus fegyvertár bővülése ellenére a szakirodalom a kórkép sokszínűségét és a kórismézés nehézségeit hangsúlyozza. A hazai közlések többsége autopsziás adatokat ismertet, az első, élő emberben diagnosztizált megbetegedést *Beró* 1974-ben közölte (12–16). *Barta* a kórkép immunpatológiai ismereteit, míg *Gaál*, a Whipple-kór és a mozgásszervi panaszok kapcsolatát foglalta össze (17, 18).

Esetismertetés

Az 51 éves, kezelt hypertoniás, inzulin adására nem szoruló diabeteses férfi beteg 2002 decemberében fokozódó állapotromlás, három hete fennálló görcsös hasi fájdalom, puffadás, 25 kg-os fogyás miatt került kórházba. A képalkotó vizsgálatok a vékonybél-subileus hátterében colontumor lehetőségét vetették fel (a hasi ultrahang hyper- és antiperistalticus mozgást mutató vékonybeleket, gázos vastagbelet; a natív hasi röntgenfelvétel a colon ascendens és a jobb flexura tájékán nivóképződést mutatott), a sebész konziliárus neoplasma-keresést tanácsolt. A kontroll radiológiai vizsgálat a tágult vékonybélkacsokban folyadékpanangást írt le. A tüneti kezelés (parenterális folyadékpótlás, görcsoldó) mellett alsó és felső endoszkópia történt. A vastagbél-tükrözés kóros eltérést nem igazolt. A gyomor vizsgálata az idült gyulladás mellett hiatusherniát verifikált ureázteszt-pozitivitással, amelyet a gyomorbiopszia szövettani lelete megerősített. A laboratóriumi eredmények gyorsult vörösvérsejt-süllyedést (We: 94 mm/h), mérsékelt vérszegénységet, emelkedett alkalikusfoszfátáz-szintet és hypoprothrombinaemiát igazoltak [hemoglobin- (Hgb-) szint: 103 g/l; hematokritérték (Htk): 0,319; átlagos vörösvértest-térfogat (MCV): 84,8 fl; átlagos vörösvértest-Hgb-tartalom (MCH): 27,4 pg; átlagos vörösvértest-Hgb-koncentráció (MCHC): 323 g/l; alkalikusfoszfátáz-szint (ALP): 527 U/l; protrombinszint (PI): 51%; INR (international normalised ratio): 1,59]. A tumormarker-vizsgálatok negatív eredménnyel zárultak. A *Helicobacter pylori*-fertőzés miatt protonpumpa-gátló amoxicillin- és clarithromycinkezelés indult. A beteg szubjektív panaszai csökkent, bélpanaszai rendeződtek.

A hagyományos radiodiagnosztika során 2003 januárjában – röntgenvizsgálat, szelektív enterográfia – kórjelző eltérés nem igazolódott. A hasi CT-felvételeken retroperitonealis és mesenterialis, a mesenteriumgyökben konglomerátumot képező nyirokcsomómegnagyobbodás volt látható (maximális átmérő >2,5 cm) (1. ábra). A lelet alapján lymphoma gyanújával irányították a beteget hematológiai szakrendelésre. A kiegészítő vizsgálatok – nem patológiás méretű (<1,5 cm) mediastinalis és axilláris lymphadenomegalia mellett – magasabb C-reaktív protein- (CRP) és prokalcitoninszintet igazoltak. Klinikailag a gyulladásos és daganatos megbetegedést nem tudtuk elkülöníteni, a diagnosztikus célú nyirokcsomó-biopszia elvégzéséhez a beteg nem járult hozzá, további vizsgálaton nem jelent meg.

Ugyanez év júliusában kiújuló hasi panaszok: görcsös hasi fájdalom, puffadás, napi 15–20 alkalommal ürülő vízszerű hasmenés, étvágytalanság, általános állapotromlás miatt kérte a beteg ismételt vizsgálatát. Az ismert nyirokcsomómegnagyobbodások mellett mérsékelt hepatosplenomegaliát, a We-érték, az anaemia, a CRP-szint és a hypoprothrombinaemia fokozódását, szérumvas-, kalcium- és albuminhiányt, hypocholesterinaemiát igazoltunk [We: 106 mm/h; Hgb: 100 g/l; Htk: 0,291; MCV: 83,2 fl; MCH: 29 pg; MCHC: 343 g/l; szérumvaszint (Fe): 5,1 μ mol/l; teljes vaskötő kapacitás (TVK): 50,7 μ mol/l; CRP: 30,6 mg/l; ALP: 308 U/l; PI: 43%; INR: 1,78; szérumkoleszterinszint: 2,8 mmol/l; szérumkalciumszint: 1,97 mmol/l]. Exploratív laparotomiát végeztünk. A nyirokcsomó-biopszia szövettani lelete megtartott follicularis szerkezet mellett, a kiszélesedett paracorticalis állományban és sinusokban habos citoplazmájú, PAS- és emésztett PAS-reakcióval intenzív pozitivitást mutató macrophagszorulatot írt le, rögzös, néhol pálcaszerű partikulumokkal (2. ábra). A nyirokcsomót érintő betegség Whipple-kórnak bizonyult. Az elektronmikroszkópos vizsgálat igazolta a *Tropheryma whippleire*

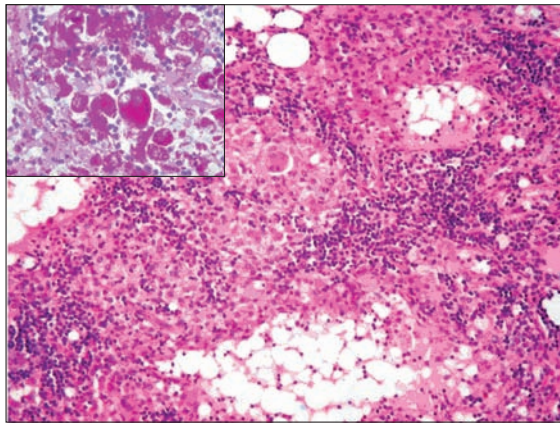
1. ÁBRA

A hasi komputertomográfiai képe. Retroperitonealis és mesenterialis, a mesenteriumgyökben konglomerátumot képező nyirokcsomómegnagyobbodás látható (legnagyobb átmérő >2,5 cm)



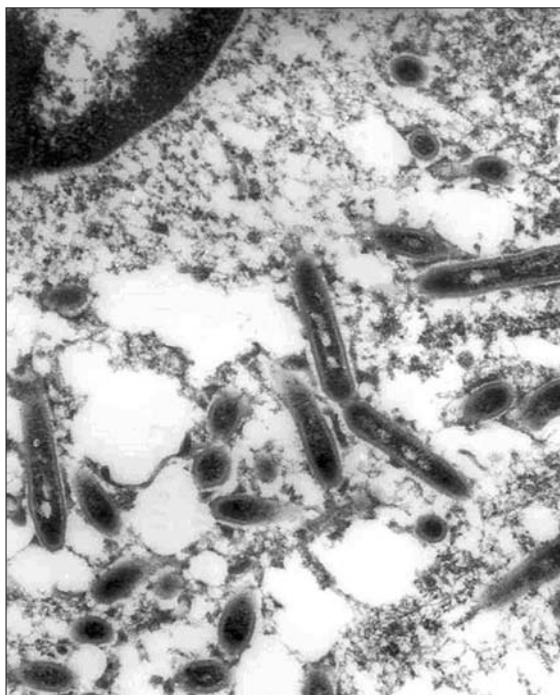
2. ÁBRA

Nyirokcsomó-biopszia szövettani képe. Megtartott follicularis szerkezet mellett a kiszélesedett paracorticalis állományban és a sinusokban habos citoplazmájú, PAS-reakcióval intenzív pozitívítást adó macrophag-szaporulat, helyenként szigetszerű zsírlerakódással (körülbelül 90-szeres nagyítás, hematoxin-eozin festés, illetve körülbelül 180-szoros nagyítás, PAS-reakció)



3. ÁBRA

Nyirokcsomóbiopszia elektronmikroszkópos képe. A képen látható macrophag citoplazmájában elektrodenz falú, ép baktériumok láthatók (34 000-es nagyítás)



jellemző, háromfalú bacilliform testeket (3. ábra). A hisztológiai vélemény ismeretében végzett mély duodenumbiopszia kórszövettani lelete alátámasztotta a diagnózist (4. ábra). Sulfamethoxazol- és trimetoprim-kezelés hatására a beteg panaszmentessé vált, testsúlya gyarapodott, az elkövetkező fél évben 35 kg-ot hízott. 2004 májusában, klinikai panaszmentesség mellett el-

végzett képalkotó vizsgálatokkal körjelző eltérést nem tudtunk kimutatni. Echokardiográfiával jó szisztolés balkamra-funkciót, és ép billentyűrendszert találtak. A szemészeti és ideggyógyászati konzílium eredménye nem utalt a Whipple-kór manifesztációjára. EEG-vizsgálat során 9-11 cps (ciklus per secundum), közepes amplitúdójú, rendezett alfa-tevékenységet írtak le, amelyhez kevés béta-hullám keveredett; gócjelet, görcstünetet, oldaliságot nem igazoltak. Hiperventiláció és fényingerlés nem okozott változást, a szem nyitása deszinkronizációt eredményezett. A beteg a lumbál-punkció elvégzéséhez nem járult hozzá. A Magyar Wechsler Intelligenciateszt (MAWI) felnőtt változata nem utalt intellektuális hanyatlásra, a beteg a verbális és a performációs próbákat közel azonos szinten teljesítette (VQ: 95, PQ: 96). A globális teljesítmény megfelelt a korátlagnak (IQ: 96), az MMSE (Mini Mental State Examination) dementiateszt eredménye mentális eltérést nem igazolt (a maximális, illetve az elért pontszám: 30, illetve 28). A kontroll felső endoszkópia nem írt le makroszkópos eltérést. A mély duodenumbiopszia kórszövettani lelete megtartott boholystruktúra mellett a tunica propriában nagy tömegben, Whipple-kórra jellemző, habos citoplazmájú, PAS-reakcióval intenzív – az előző vizsgálatához viszonyítva csökkent – pozitívítást adó macrophagok perzisztálását mutatta (5. ábra). A kóros laboratóriumi paraméterek normalizálódtak, az autoimmun szerológiai vizsgálat során a jelzett poliklonális IgG- és a jelentősebb mértékben emelkedett IgA-szaporulatot leszámítva más kóros érték nem volt kimutatható. A HLA-B27-antigén-vizsgálat negatív eredménnyel zárult. A lymphocytaszubpopulációk megoszlása fiziologias volt. A vizsgált sejtfelszíni markerekkel (CD45/CD14, CD4/CD8, CD10/CD22/CD20, CD7/CD3/HLA-DR, CD5/CD23/CD19, κ/λ/CD19, CD3/CD16+56) nem tudtunk sejtarány-eltolódást, kóros sejtfelszíni markerexpressziót, illetve koexpressziót, könnyűlánc-restríkiót kimutatni. A mononukleáris sejtek mitogénre adott proliferációs válasza és a citotoxicitási tesztek in vitro fokozott aktivitást mutattak (1. táblázat).

A Zürichi Egyetem Orvosi Mikrobiológiai Intézetében a formalinban fixált, paraffinba ágyazott szövettmintákból valós idejű, LightCycler® PCR-módszerrel történt a *Tropheryma whipplei* baktérium 16S riboszomális RNS-meghatározása (19). Igazolták a kórokozó génszerkezetét a kezelés előtt vett duodenumnyálkahártya- és nyirokcsomó-biopsziából. Fél évvel a kezelés megkezdése után vett mély duodenumbiopszia PCR-vizsgálata negatívvá vált. Betegünkönél igazoltuk a Whipple-kór klinikai és a duodenum-nyálkahártya molekuláris biológiai remisszióját.

Megbeszélés

Keveset tudunk a Whipple-kór epidemiológiájáról, a nemzetközi irodalomban 10-12 esetet közölnek évente. *Dobbins* adata alapján a megbetegedettek többsége kaukázusi népcsoportba tartozó férfi (gyakran farmer,

22%); a férfi-nő arány 8:1; az átlagéletkor 50 év körüli; gyermekkorban a betegség ritkaságszámba megy (20). Dutly és munkatársa a molekuláris biológiai vizsgálatok leletét is alapul véve, a megbetegedés incidenciáját ennél jóval magasabbra becsüli (>4,5 eset 7 millió svájci lakosra számítva) (21). Nem ismert a fertőzés forrása, nem bizonyított a feltételezett földrajzi, környezeti és genetikai tényezők betegségre hajlamosító szerepe, nem ismert, hogy emberről emberre terjed-e, bár már közöltek familiáris előfordulást (testvérpár; apa és lánya betegségét) (22).

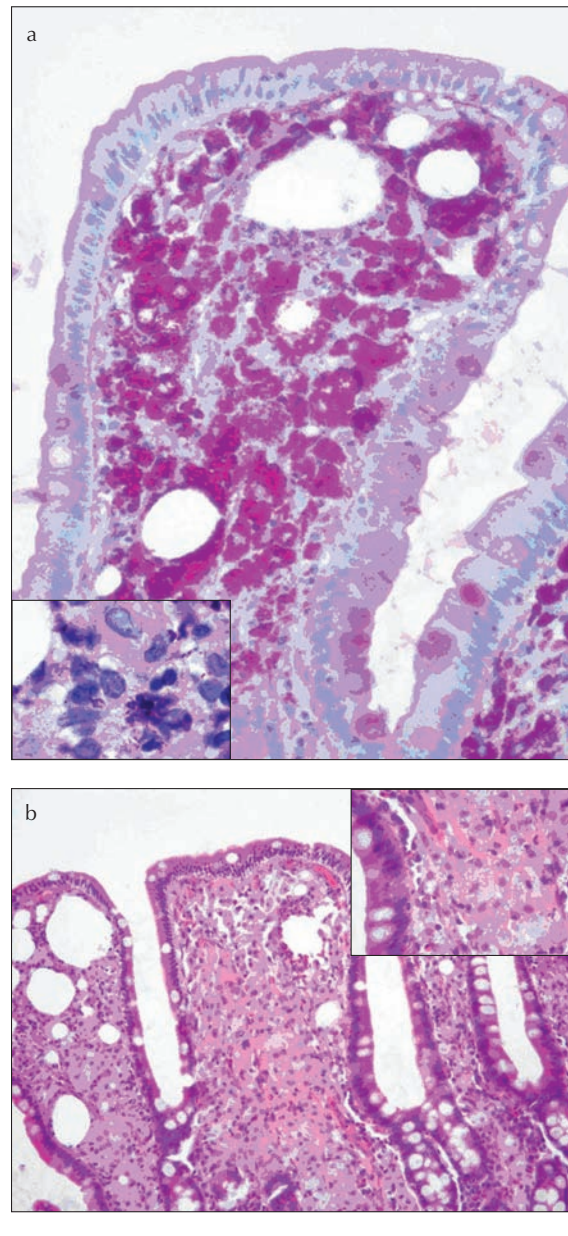
Nehéz a kórokozó, a *Tropheryma whipplei* mikrobiológiai és szerológiai bizonyítása, rutineljárásként nem alkalmazható. A kórisme leggyakrabban morfológiai vizsgálaton alapszik, a fertőzött szerv diasztázerezisztens perjódsvav-Schiff- (PAS) pozitív partikuláriumainak, illetve a baktérium jelenlétének elektronmikroszkópos kimutatásán. A kórokozó génszerkezetének megismerése módot adott a baktériumcsalád és az altípusok meghatározására, a betegség molekuláris biológiai igazolására és követésére. A módszer szenzitivitása elérheti a 96,6%-ot, a specificitás a 100%-ot (19). A polimerázlánc-reakció (PCR) pozitivitása nagy jelentőségű az extraintestinalis és az atípusos betegségformák bizonyításában, bár tudott, hogy a baktériumgenom akkor is kimutatható a nyálból, gyomortartalomból és a nyombélnyálkahártyából, amikor a betegségnek sem klinikai, sem hisztopatológiai manifesztációja nem áll fenn. Ma még nem eldöntött, hogy ez esetben apatógén baktériumvariánsról, tünetmentes hordozóról vagy a betegség korai stádiumáról beszélhetünk-e. Több munkacsoport vizsgálja a *Tropheryma whipplei* patogénitásának, mások a fertőzöttek immunológiai státusának szerepét a megbetegedés kialakulásában.

A betegség klinikai megjelenése sokszínű, gyakori a multiplex szervi érintettség, ez az esetek 9%-ában granulomatosus formát ölt. A leggyakoribb vezető tünet a hasmenés, a testsúlyvesztés és az arthropathia (20). Nehezíti a diagnózist, ha a bélpanaszt extraintestinalis szimptomák előzik meg. Az általános tünetek (hőemelkedés, láz, éjszakai izzadás, nyirokcsomómegnagyobbodás) gyakoriak, a betegek 60%-ában megfigyelhetők. A napfénynek kitett bőr hiperpigmentációja 40–60%-ban, a tüdő és szív érintettsége 35–65%-ban, a vázizomzat és a központi idegrendszer érintettsége az esetek 20–30%-ában fordul elő (2. táblázat). A betegek 90%-a anaemiás, ami a B₁₂-vitamin és a vas felszívódási zavarával, intestinalis vérvesztéssel magyarázható. Gyakori a thrombocytosis, bár thrombocytopeniát is közöltek.

Emésztőrendszeri panasz a betegek 75%-ában kialakul. A hasi fájdalom, hasmenés és felszívódási zavar puffadással, flatulenciával, steatorrhoeával és fogyással (>10–15 kg/év) jár. A bél és nyirokerek betegsége fehérsévesztést, hypalbuminaemiát, oedemát okoz. A Whipple-kór klinikai képe kezeletlen krónikus bélgulladásához hasonlít, okozhat görcsöt, okkult bélvérzést. A megbetegedés általában a vékonybelet érinti, ritkán igazolható a nyelőcső, a gyomor, a vastagbél és a máj fertőzöttsége. Az első panasz lehet arthritis vagy

4. ÁBRA

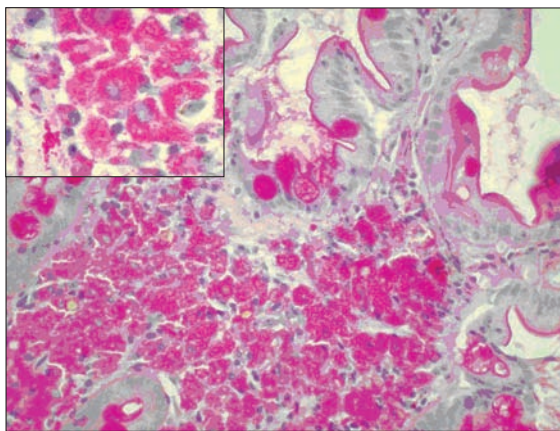
Mély duodenumbiopszia. a) Hematoxin-eozin festés (körülbelül 200-360-szoros nagyítás). A bobolyatrophia mellett a stromában habos citoplazmájú macrophagszaporulat figyelhető meg. b) PAS-reakció. A körülbelül 200-szoros nagyítás mellett a macrophagok intenzív pozitívítása, a nagyobb nagyítás (körülbelül 360-szoros) mellett a rögös, helyenként pálcaszerű partikulumok láthatók



arthralgia is, amely az esetek egyharmadában néhány évvel megelőzi az intestinalis tünetek jelentkezését. Gyakoribb az ízületi érintettség gyulladással jelleget: deformációt nem okozó, intermittáló, migráló oligo- vagy polyarthritis, amely főként a nagyízületeket érinti radiológiai eltérés nélkül. A mozgásszervi panasz általában néhány órán át vagy néhány napig tart, nem jellemző az idült fájdalom. A gastrointestinalis tünetek megjelenése után az ízületi panaszok általában csökkennek (23). Whipple-kórban szenvedő betegek egy-

5. ÁBRA

Fél éves kezelés után végzett duodenumbioszia szövettani képe, PAS-reakció (körülbelül 200-360-szoros nagyítás). Ép boholyrendszer mellett a macrophagok PAS-pozitivitásának intenzitása mérséklődött



harmadában szív-ér rendszeri manifesztáció lép fel. A myocardium betegsége vagy a betegség hatására kialakult regurgitációs billentyűhiba szívelégtelenséghez vezethet. Általában nem fertőzések eredetű endocarditis

klinikai képét mutatja (mitralis és aortabillentyű-megvastagodás, -deformáció); de okozhat adhezív pericarditist, myocardialis fibrosist, nem specifikus EKG-eltérést is. Autopsiás betegcsoporton, a fertőzöttek több mint felében bizonyítható a szív-ér rendszeri betegség manifesztációja (24).

A Whipple-kór első leírásában a pulmonalis érintettség is szerepel, ez statisztikai adatok alapján, az esetek 30-40%-ában kimutatható. Klinikailag krónikus köhögést, pleuralis típusú fájdalmat, dyspnoét okoz, radiológiailag tüdőbeszűrődést, illetve mellkasi folyadékgyülemet láthatunk (20). Ha nem alakulnak ki az intestinalis megbetegedés klinikai tünetei, a légzőszervi megbetegedést általában sarcoidosishoz minősítik. Nehezíti a diagnózis felállítását a granulomatosus formát öltő Whipple-kór PAS-pozitivitásának hiánya (25).

In vivo, a betegek 10-30%-ában, míg az autopsiás betegek 90%-ánál igazolható a központi idegrendszeri érintettség. (A bizonyítottan *Tropheryma whipplei* bacillus okozta idegrendszeri megbetegedések 20%-ában hiányoznak az általános tünetek, 11%-ában csak kognitív funkcióváltozás okoz panaszt.) A neurológiai tünetek (dementia, insomnia, kóma, myoclonus, ataxia, görcsök, agyidegbénulás, nystagmus, pszichés zavarok stb.) társulhatnak emésztőrendszeri panaszokkal; az intestinalis tünetek sikeres kezelése után fellépő

1. TÁBLÁZAT

Flow citometriai, immunszerológiai és in vitro mononukleáris sejtfunkció-vizsgálatok eredményei

Lymphocytaszubpopulációk	Százalékos megoszlás	Immunszerológiai eredmények	
CD3+	64%	IgG	16,8 g/l
CD7+	58%	IgG1	11,2 g/l
CD4/CD8	1,0%	IgG2	6,4 g/l
CD4+	37%	IgG3	0,93 g/l
CD8+	36%	IgG4	1,44 g/l
Aktivált T-sejt	11%	IgA	7 g/l
NK-sejtek	22%	IgM	0,47 g/l
T-LGL-expresszió	6%		
CD20+	10%	ANF	negatív
CD19+	9%	ds-DNS	negatív
CD22+	14%		
CD23+	8%		
CD10+	0%		
CD19+/CD5+	0%		
Könnyűlánc-restrikció nincs			
Lymphocytranszformáció		Lymphocyta-citotoxicitás	
PHA 5	168,2 SI (normáltartomány: 85,7-170,3)	NK 50:1	76,4 CI% (normáltartomány: 68,4-50,4)
PHA 2	233,6 SI (normáltartomány: 64,8-143,0)	NK 25:1	72 CI% (normáltartomány: 58,1-35,1)
PHA 0,2	5,1 SI (normáltartomány: 1,8-14,8)	NK12,5:1	56,8 CI% (normáltartomány: 42,1-18,9)
		NK6,25:1	37 CI% (normáltartomány: 9,6-25,8)
ConA 25	47,8 SI (normáltartomány: 20,6-51,6)	ADCC 10:1	76,1 CI% (normáltartomány: 49,9-68,5)
ConA 10	28,2 SI (normáltartomány: 9,9-24,3)	ADCC 5:1	70,4 CI% (normáltartomány: 40,7-61,3)
ConA 2,5	9,7 SI (normáltartomány: 3,2-10,8)	ADCC 2,5:1	49,3 CI% (normáltartomány: 26,2-49,6)
		ADCC 1,25:1	33,1 CI% (normáltartomány: 13,8-25,8)
PWM 1200x	38,6 SI (normáltartomány: 22,6-43,6)		
PWM 2400x	42,3 SI (normáltartomány: 19,9-37,4)		
PWM 12000x	15,0 SI (normáltartomány: 7,4-22,5)		

CD: differenciálódási antigének rendszere (cluster of differentiation), NK: natural killer, PHA: fitohemagglutinin; CoA: concanavalin A, PWM: Pocke-weed mitigen, ADCC: ellenanyagfüggő, sejtközvetített citotoxicitás, ANF: antinukleáris faktor, ds-DNS: kettős szálú DNS

progresszív idegrendszeri betegség általában fatális (22). Adler a Whipple-betegség kapcsán írta le a konvergens nystagmussal, szájpád-, mandibula- és nyelvmozgásokkal járó, oculomasticatorius, illetve oculofacialis-skeletalis myorrhymia elnevezésű kórképeket, amelyek diagnosztikus értékű tünetegyüttest alkotnak (26). Az uveitis, vitreitis, keratitis, retinitis, retrobulbaris neuritis ritka manifesztációja a betegségnek (5%), általában enteralis, illetve központi idegrendszeri betegséghez társul, következményes retinabevérzést, papilloedemát okozhat. Whipple-kórban gyakori a perifériás és mesenterialis nyirokcsomók megnagyobbodása, a mediastinalis nyirokregió ritkán érintett. Fizikális és képalkotó vizsgálattal a lymphadenomegalia nem különíthető el az egyéb reaktív folyamatoktól, gyulladáshoz vezető betegségektől, sarcoidosistól és a lymphomabetegségtől. Leírták a nyiroksejtes daganatok és a Whipple-betegség társulását is (27).

A Whipple-kór kezelésére számos antibiotikumot alkalmaztak (penicillin, streptomycin, erythromycin, ampicillin, chloramphenicol, tetracyclin, cefixim, ceftriaxon, sulfamethoxazol és trimethoprim) mono vagy kombinált formában. Kontrollált tanulmányok hiányában nem határozható meg az optimális kezelési mód, nem ismert a baktérium gyógyszerérzékenysége. Az empirikus antibiotikus kezelés hatására a klinikai tünetek néhány hét alatt szűnnek, a molekuláris biológiai vizsgálat negatívvá válik, ez a kezelés eredményességét jelzi. A fertőzött szervben vagy szervekben a szövettani eltérés évekig kimutatható marad, de ez nem tekinthető a betegség aktivitásának vagy a központi idegrendszeri manifesztáció fokozott kockázatának. A bélben kimutatható elváltozás hisztológiai, illetve molekuláris biológiai remissziója nem zárja ki az extraintestinalis szervekben a relapsus lehetőségét. Napjainkban a Whipple-kór kezelése döntően empirikus, nem ismert az optimális kezelési mód, legtöbbször az egy évig tartó sulfamethoxazol- és trimethoprimkezelést javasolják. Nem elégséges a rövid intervallumú (néhány hét, hónap) antibiotikus kezelés, legalább egy évig tartó terápia szükséges. Előnyben részesítendő a vér-agy gáton átjutó gyógyszerek. Elsőként választandó a sulfamethoxazol és trimethoprim kombinációja (naponta kétszer 800 mg sulfamethoxazol és 160 mg trimethoprim egy évig); szulfonamidra allergiás betegekben ésszerű alternatíva lehet a ceftriaxon- vagy a chloramphenicol-kezelés. Egy esetleírásban olyan betegről adtak hírt, aki a betegség központi idegrendszeri manifesztációjában szenvedett és akit antibiotikum-rezisztencia miatt sikeresen kezeltek gamma-interferonnal. A betegség az esetek 24%-ában kiújul, ez központi idegrendszeri érintettség esetén gyakran halálos. Az átlagos relapsusidő 4,2 év; leggyakrabban olyan betegeknek következik be, akiket a vér-agy gáton át nem jutó gyógyszerekkel, illetve egy évnél rövidebb ideig kezeltek.

A Whipple-kór ritka előfordulása, a *Tropheryma whipplei* nem meghatározható környezeti előfordulása, a baktériumgenom egészséges emberekben való kimutathatósága (tünetmentes emberek gyomornedvéből 11,4%-ban, a duodenum nyálkahártyájából 4,8%-

3. TÁBLÁZAT

A Whipple-kór tünetei			
Emésztőrendszeri tünetek			
Testsúlyvesztés	80–90%		
Hasmenés	70–85%		
Hasi fájdalom	50–90%		
Hasi tumor	15–25%		
Vérszékelés			
Extraintestinalis tünetek			
Arthralgia és arthritis	70–90%	Központi idegrendszer	20–30%
Vérszegénység	75–90%	kognitív eltérés	71%**
Intermittáló láz	40–60%	személyiségváltozás	51%**
Nyirokcsomó-megnagyobbodás	40–60%	hypothalamuslaesio	31%**
Bőr-hiperpigmentáció	40–60%	myoclonus	25%**
Szívpericarditis, nem specifikus	35–65%	ataxia	20%**
EKG-eltérés		OMM vagy OFSM	20%**
Tüdő	35–65%	érezszavar	12%**
Idült köhögés	20%*	Szem látásromlás,	5–15%
Pleurális fájdalom		látásvesztés,	
		uveitis, retinitis	
		Splenomegalia	5–10%
		Ascites	5–10%

*Tüdőérintettség belüli gyakoriság.
 **Központi idegrendszeri érintettség belüli gyakoriság.
 OMM: oculomasticatorius myoclonus, OFSM: oculofacialis-skeletalis myoclonus

ban, a nyálból az esetek 35%-ában igazolható) felveti a megbetegedettek kóros immunvédekezésének lehetőségét. A veleszületett, illetve szerzett humorális és celluláris védekezés károsodására utal a földrajzi, etnikai és a nemek közötti betegségmegoszlás eltérő volta, valamint a megbetegedettekben a HLA-B27 antigén fokozott gyakorisága (a normálpopuláció 8%-ában, Whipple-kórban szenvedők 26%-ában mutatható ki). A kormegoszlás, az egyéb infekciók és a familiáris halmozódás hiánya cáfolja az immunológiai rendellenesség szerepét. Ma még nem tisztázott a Whipple-kórban több szerző által leírt károsodott, sejtközvetített immunválasz, az autoimmun betegségekre jellemző tünetek és immunszerológiai laboratóriumi eltérések közti ok-okozati összefüggés. Marth és munkatársai Whipple-kóros betegek vizsgálata során in vitro kimutatták, hogy szignifikánsan csökkent a CD11b- (három komplementreceptor α -lánc-) expresszió, a mitogénaktiválhatóság, a monocyta interleukin-12-, IgG2-, γ -interferon- (IFN- γ -) termelése, és in vivo igazolták a bőrpróbák csökkent reaktivitását. Megítélésük alapján a károsodott monocyta-, macrophag-funkciónak szerepük van a kórkép kialakulásban. A másodlagos IgG2- és IFN- γ -hiány, antibiotikumrezisztencia esetén, racionalizálja a betegek sikeres immunválaszt módosító kezelését (28). Fest és munkatársai 1996-ban, Barta és munkatársai 1998-ban mutatták ki bcl-2-gén-átrendeződést Whipple-kóros betegek lymphocytáiban. A molekuláris biológiai eltérés jól korrelált a betegség aktivitási tüneteivel és az ered-

ményes antibiotikumterápia után megszűnt. Következtetésük szerint a transzlokáció során képződő bcl-2-glükoprotein apoptózis-diszregulációt, az autoreaktív antitesttermelő B-sejtek, illetve az autoagresszív T-sejtek továbbélését, autoimmun betegség kialakulását okozhatja (29, 17). *Sa Wang* és munkatársai nyirokcsomó-megnagyobbodással járó Whipple-kóros beteg lymphocytáiban (csontvelő, nyirokcsomó-biopszia és perifériás vér vizsgálata során) immunhisztokémiai és molekuláris biológiai (PCR) módszerrel könnyűlánc-restriktiót bizonyítottak, bcl-2-gén-átrendeződés nélkül. Antibiotikus kezelés hatására betegük klinikailag panaszmentessé vált, a nyirokcsomó-megnagyobbodás csaknem megszűnt, de tíz hónapos követésük alatt a könnyűlánc-restriktió nem változott (30).

Betegünk kórtörténetét azért tartottuk közlésre érdemesnek, mert a betegség ritkán fordul elő, nehéz a differenciáldiagnosztikája, és hangsúlyozni akartuk a kezelésben, a kezelés követésében a PCR-vizsgálat fontosságát. Általános panaszok, subileusos klinikai kép, nyirokcsomó-megnagyobbodás és felszívódási zavar esetén a daganatos betegség mellett, hasmenés hiányában is gondolnunk kell Whipple-kórra. Ilyen betegnél akkor is indokolt a duodenumbiopszia elvégzése, ha a felső endoszkópia során negatív makroszkópos képet látunk. A sokszervi betegséget okozó, klinikailag sokszínű kórformára az onkohematológiai betegellátás

során is gondolnunk kell. A nyirokcsomó-megnagyobbodással járó betegségek differenciáldiagnózisa mellett, az irodalomban közölt molekuláris biológiai vizsgálati eredmények alapján (könnyűlánc-restriktió, bcl-2 onkoprotein) a *Helicobacter pylori*-fertőzés és a MALT-lymphoma kapcsolatához hasonló, *Tropheryma whippelii* baktérium okozta lymphomagenesis lehetősége sem kizárt. Betegünknel a fél éves sulfamethoxazol- és trimetoprimkezelés klinikai és a duodenum nyálkahártyájában molekuláris biológiai remissziót eredményezett, ezt a legmodernebb, 2003-ban közölt, valós idejű LightCycler® PCR-technikával igazoltuk. Mivel a beteg nem járult hozzá a betegség központi idegrendszeri érintettségét kizáró vizsgálathoz, az alkalmazott terápiát a kezelés megkezdésétől számított egy évig folytatjuk. A betegséggel összefüggésbe hozható immunológiai eltérések közül sem HLA-B27-antigénhordozást, sem celluláris immunvédekezési zavart vagy immunszerológiai eltérést nem tudtunk kimutatni.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket fejezzük ki *Martin Altwegg* professzornak (Zürichi Egyetem Orvosi Mikrobiológiai Intézet) a molekuláris biológiai; *Pálóczi Katalin* professzor asszonnynak (Országos Gyógyintézeti Központ, Immunológiai Osztály, Budapest) a celluláris immunológiai (áramlási citometria és mononukleáris sejtfunkció) vizsgálatok elvégzéséért.

IRODALOM

- Whipple GH. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and lymphatic tissues. *Bull John's Hopkins Hosp* 1907;18:382-91.
- Allchim WH, Hebb RG. Lymphangiectasis intestinalis. *Trans Pathol Soc London* 1985;46:221-3.
- Black-Schaffer B. The tinctorial demonstration of glycoprotein in Whipple's disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949;72:225-7.
- Cohen AS, Schimmel EM, Holt PR, Issebacher KJ. Ultrastructural abnormalities in Whipple's disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1990;105:411-4.
- Chears WC, Ashworth. Electron microscopic study of the intestinal mucosa in Whipple's disease. Demonstration of encapsulated bacilli-like bodies in the lesion. *Gastroenterology* 1961;41:129-38.
- Yardeley JH, Hendrix TR. Combined electron microscopy and light microscopy in Whipple's disease: demonstration on „bacillary bodies” in the intestine. *Bull John's Hopkins Hosp* 1961;109:80-98.
- Wilson KH, Blitchington R, Frothingham R, Wilson JA. Phylogeny of the Whipple's disease-associated bacterium. *Lancet* 1991;338:474-5.
- Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 1992;327:293-301.
- Bentley S, Maiwald M, Murphy LD, et al. Sequence and analysis of the genome of the Whipple's disease bacterium *Tropheryma whippelii*. *Lancet* 2003;361:637-44.
- Schoeden G, Goldenberger D, Forrer R, et al. Deactivation of macrophages with interleukin-4 is the key to the isolation of *Tropheryma whippelii*. *J Infect Dis* 1997;176:672.
- Raolt D, Birg ML, La Scola B, et al. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 2000;341:620.
- Beró T, Mózsik Gy, Németh Á, Varró J. Élőben diagnosztizált lipodystrophia intestinalis (Whipple-kór). *Orv Hetil* 1974;115:1527-29.
- Alexy M, Nagy J. Whipple-kóros beteg boncolási leletének ismertetése. *Rheumatológiai-Balneológiai Allergologia* 1970;11:226-9.
- Balázs M, Loczka B, Kovács I. A Whipple-kórról fény- és elektromikroszkóppal diagnosztizált és kontrollált eset kapcsán. *Orv Hetil* 1979;120:279-82.
- Náfrádi J, Mohácsi G. Whipple-kór. In: Klinikai betegbemutatók. Budapest: Medicina Kiadó, 1989. p. 145-60.
- Jakab Zs, Döbrönte Z, Britting F, Gautier B, Mészáros E, Tóth Cs. Gyógyult, extraintesztinális manifesztációkkal járó Whipple-kór. *Magyar Belorv Arch* 1999;52:467-70.
- Barta Zs, Szabó G, Illés Á, Szegedi Gy. Megfigyeléseink Whipple-kórban két eset kapcsán. *Orv Hetil* 1998;139:569-72.
- Gaál J, Bubán T, Hargitai Z, Szakáll Sz, Jeney Cs, Surányi P, et al. Ismeretlen eredetű láz szeronegatív spondylarthropathiával: Whipple-kór. *Magyar Reumatologia* 2003;44:225-9.
- Mailbach RC, Altwegg M. Cloning and sequencing an unknown gene of *Tropheryma whippelii* and development of two LightCycler PCR assays. *Diagn Mikrobiol Infect Dis* 2003;46(3):181-7.
- Dobbins WO. III Epidemiology In: Whipple's disease. *Charles C Thomas, Springfield IL*, 1987;23-35.
- Dutly F, Altwegg M. Whipple's disease and „*Tropheryma whippelii*”. *Clin Microbiology Reviews* 2001;561-83.
- Gross JB, Wollaeger EE, Sauer WC, et al. Whipple's disease: a report of four cases, including two in brothers, with observation on pathologic physiology, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology* 1959;36-65.
- Good AE. Enteropathic arthritis: Whipple's disease. In: Kelly WN, Harris ED, Ruddy jr S, Sledge CB (ed.) *Textbook of rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders Co, Pa.
- McAllister HA Jr, Fonoglio JJ. Cardiac involvement in Whipple's disease. *Circulation* 1975;52:152-6.
- Rouillom A, Menkes CJ, Gerster JC, Perez-Sawka I, Forest M. Sarcoid-like forms of Whipple's disease. Report of 2 cases. *J Rheumatol* 1993;20:1070-72.
- Adler CH, Galetta SL. Oculo-facial-skeletal myorhythmia in Whipple's disease: treatment with cephtriaxone. *Ann Intern Med* 1990;112:467-9.
- Gillen CD, Coddington R, Monteith PG, Taylor RH. Extraintestinal lymphoma in association with Whipple's disease. *Gut* 1993;34:1627-9.
- Marth T, Neurath M, Cuccherini B, Strober W. Defects of monocyte interleukin 12 production and humoral immunity in Whipple's disease. *Gastroenterology* 1997;113:442-8.
- Fest T, Pron B, Lefranc MP, C Pierre R, Angonin B, de Wazieres ZS, et al. Detection of clonal BCL-2 gene rearrangement in tissues from a patient with Whipple's disease. *Ann Intern Med* 1996;124:738-40.
- Sa Wang, Linda ME, Brian RS, Tallini G, Howie J, Croch J, et al. Systemic *Tropheryma whippelii* infection associated with monoclonal B-cell proliferation. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:1619-22.