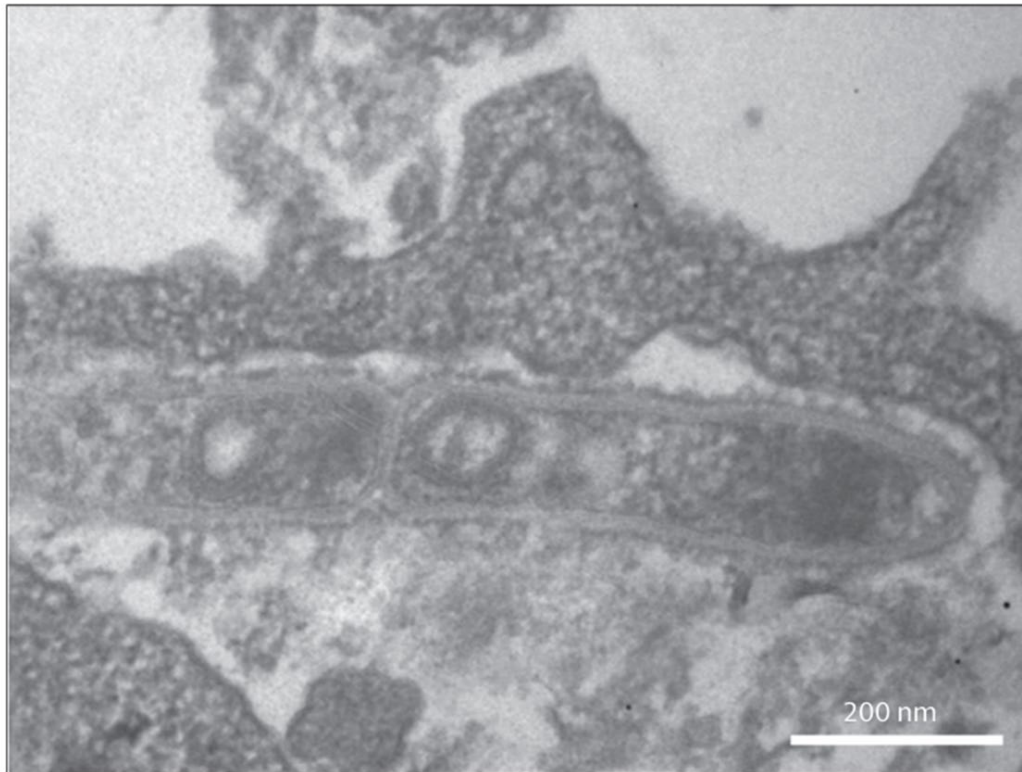


# Morbus Whipple – Diagnostik und Therapie

Dr. med. Christina Ryser  
Stv. Leitende Ärztin Kantonsspital Baden



**Figure 1: Ultrastructure of *T whipplei***

*T whipplei* is observed as rod-shaped bacteria with a trilaminar plasma membrane. Magnification  $\times 40\,000$ .

# Steckbrief

- Stäbchenförmig 1-2x 0.2  $\mu\text{m}$ , Gram positiv
- Phylogenetisch zwischen Actinomyceten und Cellulomonadacea angesiedelt
- Charakter eines intrazellulären Bakteriums
  
- Hat eine hohe genetische Diversität und Fähigkeit versch. Oberflächenproteine zu exprimieren, wahrsch. als adaptive Reaktion auf Umweltbedingungen des Wirts

- Ubiquitär in der Umwelt, Morbus Whipple ist rar
- Prävalenz 3/1 000 000, Inzidenz 0.1-0.6/1 000 000 im Westen Dig Dis Sci 2019 Sellin J, Beales IL
- Delay bis zur Diagnosestellung: 6 Jahre und mehr Lancet 2022 Boumaza A et al
- Männliche Prädominanz Ratio 2-3:1 Viszeralmedizin 2024 Obst W et al
- genetische Prädisposition, HLA-DRB1\*13 and HLA-DQB1\*06 allele assoziiert mit klassischem Morbus Whipple Lancet 2022 Boumaza A et al

# Fall 45 jährige Patientin

## Klinik:

Gewichtsverlust in den letzten 5 Jahren, wenig Appetit

akute Niereninsuffizienz

Hypercalcämie, ACE im oberen Normbereich

Urin: nephrotische Proteinurie -> Nierenbiopsie: granulomatöse interstitielle Nephritis

## Bildgebung:

Kein AP für multiples Myelom

CT Thorax: leicht vergrößerte mediastinale Lymphknoten bilateral, sonst unauffällig

---

Cureus, Open Access Report 2023

Pawan KC et al, Rheumatology, Emory University School of Medicine, Atlanta, USA

## Diagnose: V.a. Sarkoidose

Therapie: 40 mg Prednison, konnte auf 5 mg innert 1 Jahr ausgeschlichen werden

anhaltender epigastrischer Schmerz, Gewichtsverlust, Symptome verschlechterten sich mit Ausschleichen der Steroide

Labor: CRP 71.8 mg/l

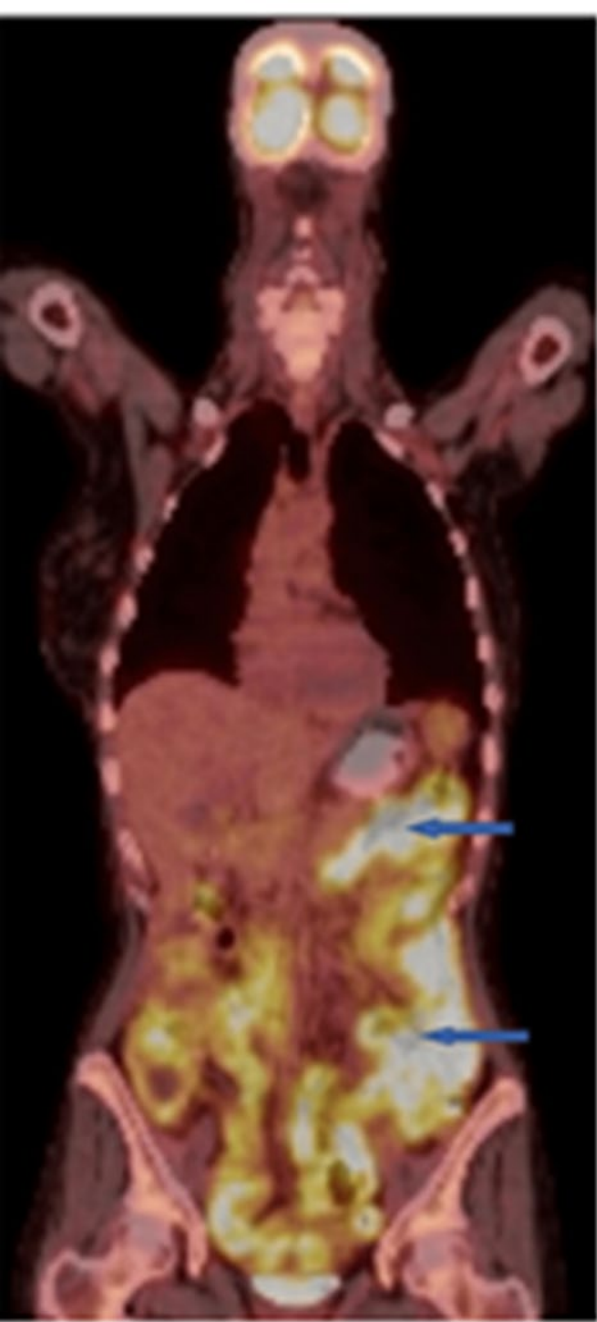
1. PET-CT: «**intense, diffuse uptake in the cecum, proximal colon** -  
>Koloskopie inkl. Biopsie: unauffällig

2. PET-CT ohne Steroide: «**interval decrease in the previously noted intense avidity of the cecum**. Multiple prominent, hypermetabolic retroperitoneal lymph nodes, diffus splenic uptake

Milzbiopsie: nicht verkäsende Granulome, AFB, GMS negativ

KM-Biopsie: unauffällig, keine Granulome

**Diagnose: anhaltend V.a. Sarkoidose -> Methotrexat**

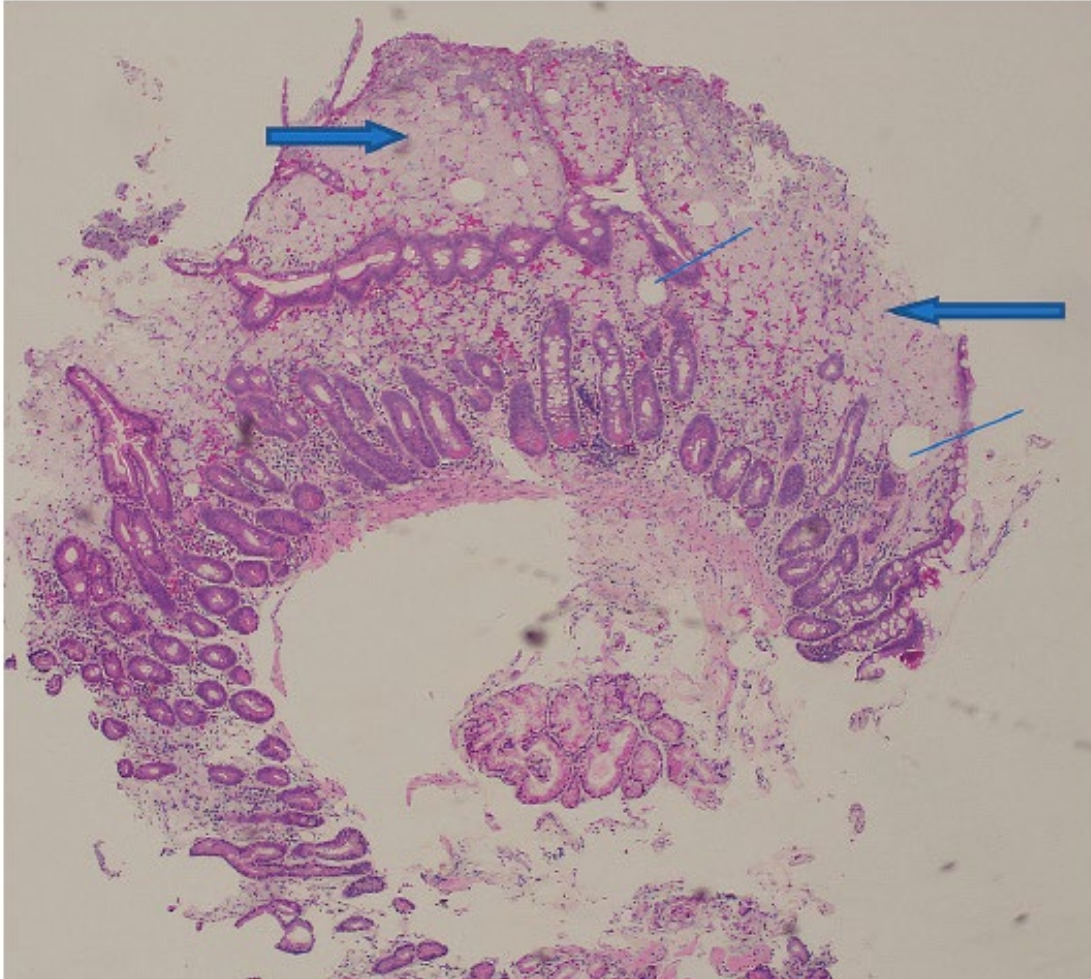


### 3. PET-CT mit Aktivität im Dünn- und Dickdarm

Nicht typisch für Sarkoidose!

Cureus, Open Access Report 2023 Pawan KC et al,  
Rheumatology, Emory University School of Medicine, Atlanta,  
USA





PAS positive schaumige  
Makrophagen (Pfeile)

Lipidvakuloen (blaue Linien)

## Therapie:

MTX stopp, Prednison ausgeschlichen -> Ceftriaxone iv/Trimethoprim-Sulfamethoxazole 12 Mt

Verlauf: Gewichtszunahme von 19 kg innert 11 Monaten, stabil

## Diagnose?

- Co-Existenz Whipple's disease und Sarkoidose?
- WD als granulomatöse Erkrankung?
- WD unter Immunsuppression?

---

Cureus, Open Access Report 2023 Pawan KC et al,  
Rheumatology, Emory University School of Medicine, Atlanta,  
USA

# Spektren der Erkrankung

Asymptomatischer Befall

Akute Infektion

Klassischer Morbus Whipple

Chronisch lokalisierte Infektion

# Spektrum der Erkrankung

## Akut

Meistens Kinder mit Gastroenteritis oder Fieber, Immunsupprimierte

Wahrsch. fäkal, fäko-oral übertragen

## Träger

Studien aus Gabun, Laos (jew. Kinder unter 7jährig), Senegal (adult),  
30-40% der Studienpop

Kläranlagenmitarbeiter, homeless people, Familienmitglieder von  
Erkrankten

Nachweis im Speichel oder Stuhl

---

Lancet 2022 Boumaza A et al

# Klassischer Morbus Whipple

Gewichtsverlust

Arthralgien/Arthritis

Diarrhoe

Fieber

ZNS-Beteiligung

# Häufige Symptome klassischer M. Whipple

**90% Gewichtsverlust**

**85% Gelenksmanifestationen**

**75% Diarrhoe**

60% Abdominale Schmerzen

45% Fieber

45% Lymphadenopathie

35% Hyperpigmentation

35% Hypotonie

30% periphere Ödeme

30% Herzgeräusche

25% okkultes Blutverlust

25% Myalgien

15% ZNS-Beteiligung

15% chronischer Husten

15% Splenomegalie

10% Hepatomegalie

10% Aszites

# Organbeteiligung

Endokarditis

Pleuritis, Pleuraerguss

Muskelatrophie

Periphere Neuropathie

Augenbeteiligung (Visusverlust, Uveitis, Retinitis)

ZNS-Beteiligung (Demenz, Ophthalmoplegie, Myoklonus, Ataxie, Nystagmus)

# Arthralgien/Arthritis bei Morbus Whipple

## oft als erstes Symptom

Schubweise, wenige Tage  
anhaltend

Klin. geschwollen, überwärmt,  
wenig Erguss

Oligo- bis Polyarthritis

V.a. peripher, aber auch axial

Seronegativ, anerosiv

In 25% zusätzlich wandernde  
Myalgien

**Table 3** Joint symptoms in Whipple's disease

Affected joint	Frequency (%)
Knee	50
Wrist	43
Ankle	42
Hip joints	27
Elbow	23
Finger joints	14
Hand	13
Shoulder	11
Other joints	3

Notes: Frequently, joint symptoms in WD are seronegative and non-destructive. Patients are mostly affected by oligo- or polyarthritis. Data shown represent percentages of 131 patients with a diagnosis of WD.<sup>8,37</sup>

Spine: 20%



# Chronisch lokalisierter M. Whipple

## Endokarditis:

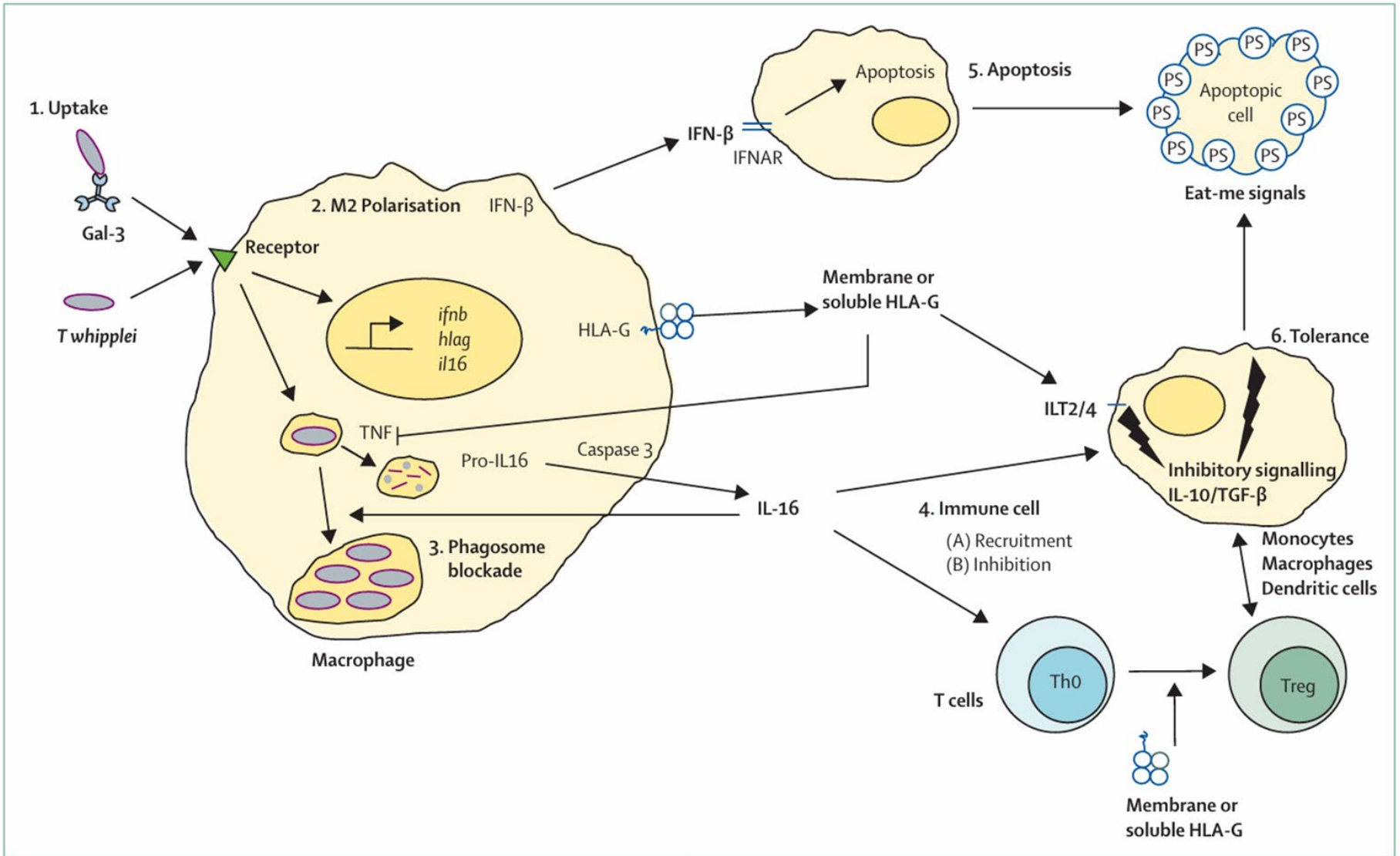
Blutkultur negativ, zumeist monobakteriell, Dg mittels TTE/TEE, Histo/PCR aus Herzklappe, Serum

1.1/2.6% der BK negativen Endokarditiden Fournier PE et al, Medicine 2017, Fournier PE et al, Clin Infect disease 2010

## Isolierte Encephalitis

## Oligo –bis Polyarthritits

## Uveitis etc



Lancet 2022 Boumaza A et al

# Morbus Whipple und Immunsuppression

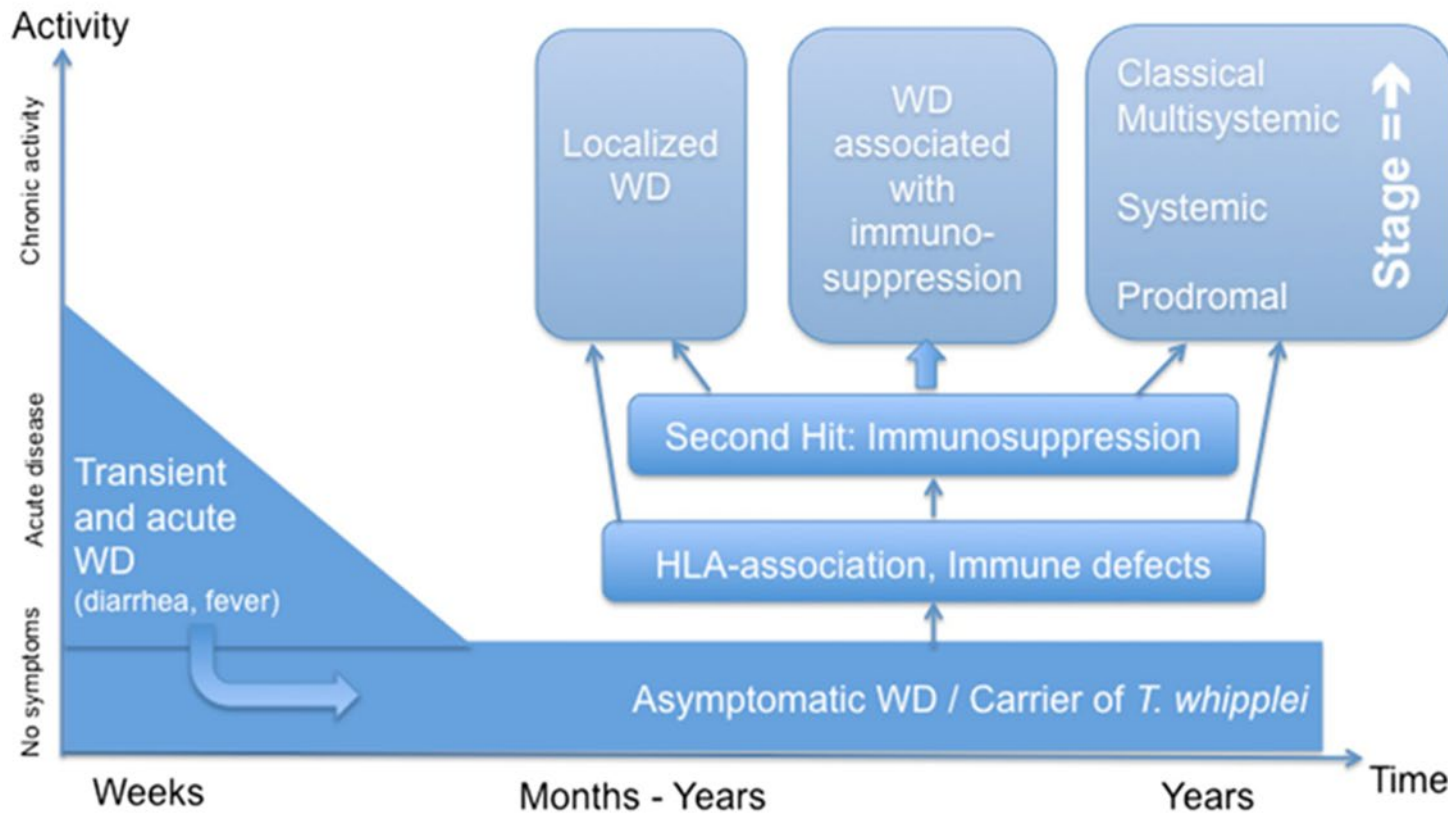
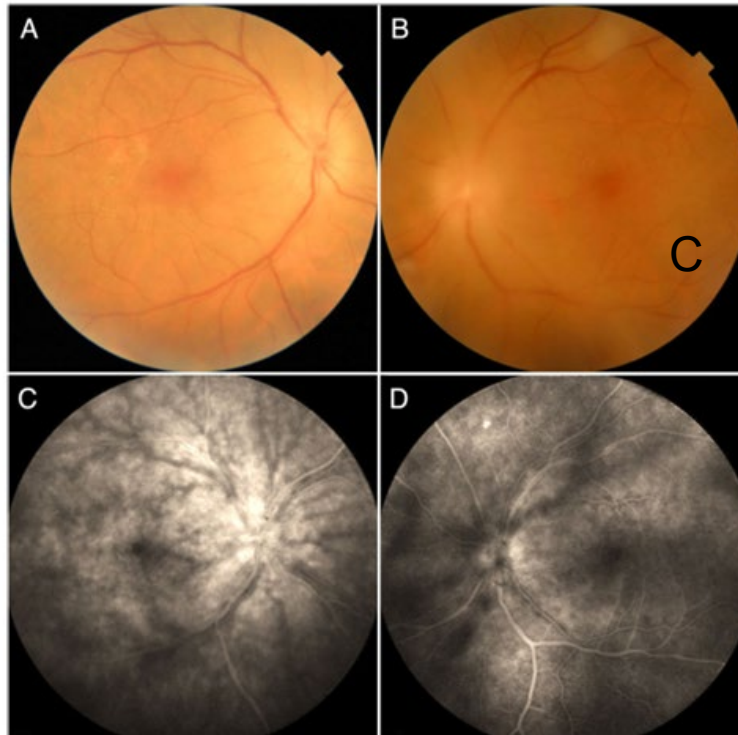


Figure 2 Clinical features of *T. whipplei* infection and the role of immunosuppression as pathogenetic factor ('Second Hit' factor).

# Fall 53 jähriger Patient

- lumbale Rückenschmerzen, Coxalgie links, bilat. Gonarthrit
- Diagnose axiale Spondylarthrit, HLA-B27 negativ, 3 TNF-alpha-Hemmer ohne Ansprechen (Ada, Enbrel, INF)
- - 30 kg Gewicht/6 Mt, low grade Fieber, Wesensveränderungen, Sehstörung mit mouches volantes. Keine GIT-Sy.
- CRP 60 mg/l, BSR 84 mm/h, mikrozyt. Anämie, BK negativ



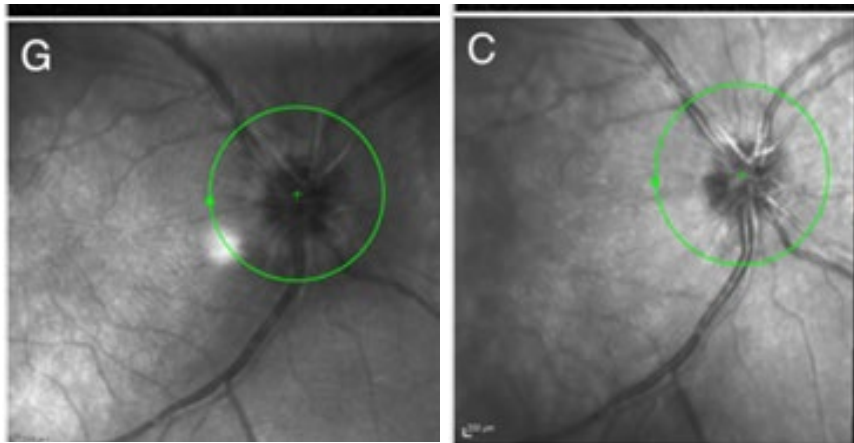
A, C re Auge  
B, D li Auge

A, B Fundusfotographie  
C, D Fluoreszein Angiographie

# Fall 53 jähriger Patient

- Bilaterale post. Uveitis, milde Neuroretinitis, intensive Glaskörperreaktion
- PCR Th. Whipplei pos (Serum, Urin, Speichel, Stuhl, Synovia, CSF, Kammerwasser), sowie PCR TW aus Duodenalbiopsien positiv

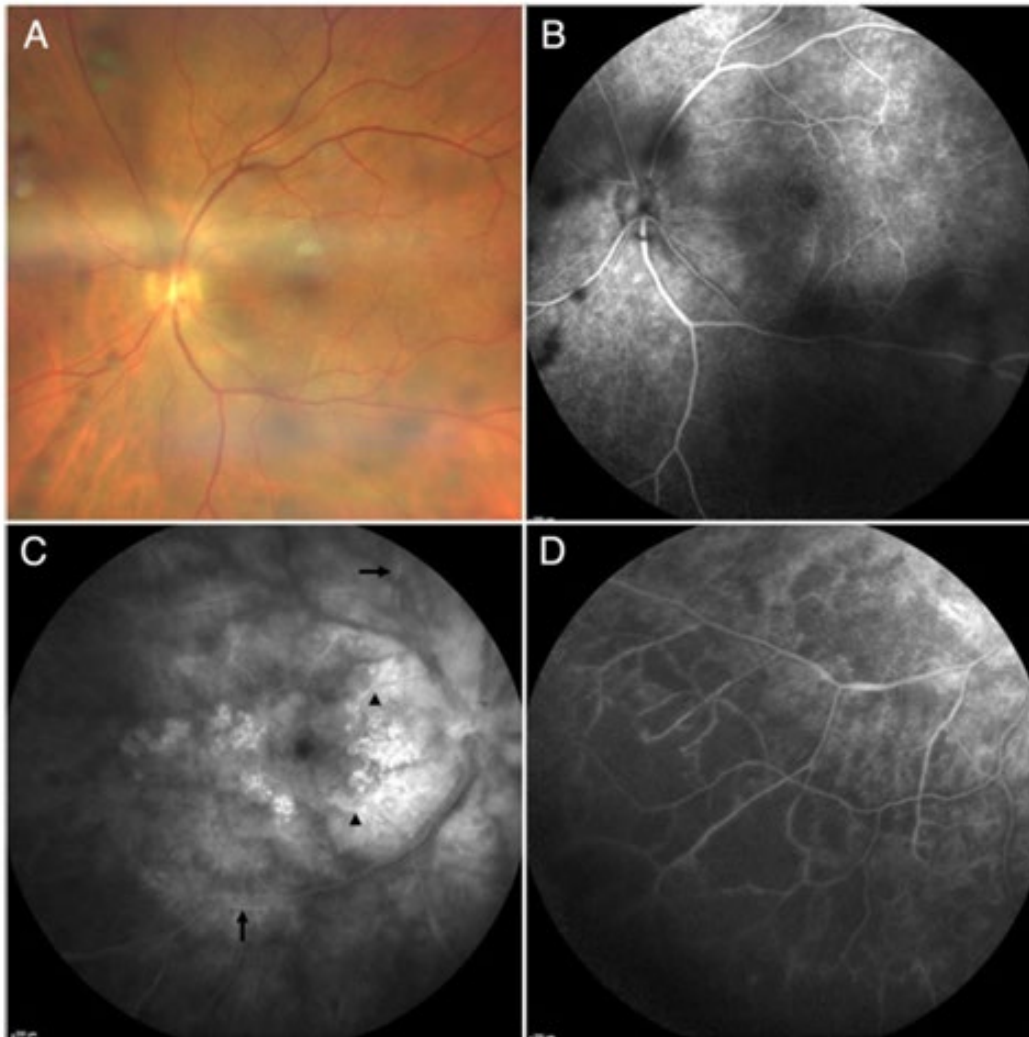
- **Therapie:** Ceftriaxon 4g/d 1 Mt, Doxy 100 mg 2x/d, HCQ 3/d, Bethamesone Injektionen subkonjunktival bei Uveitis
- Fieber, Gelenksschmerzen, inflamm. Symptome besserten, Gewichtszunahme, okulärer Befund besser



C und G SD-OCT Auge re  
G vor Th, C nach Th



- **3 Mt später:** erneut Visusminderung, Mouches volantes
- Ophthalmologisch: Diskusödem, okklusive Vaskulitis beider Augen
- PCR Serum, Speichel, Stuhl, CSF, Kammerwasser: alle negativ



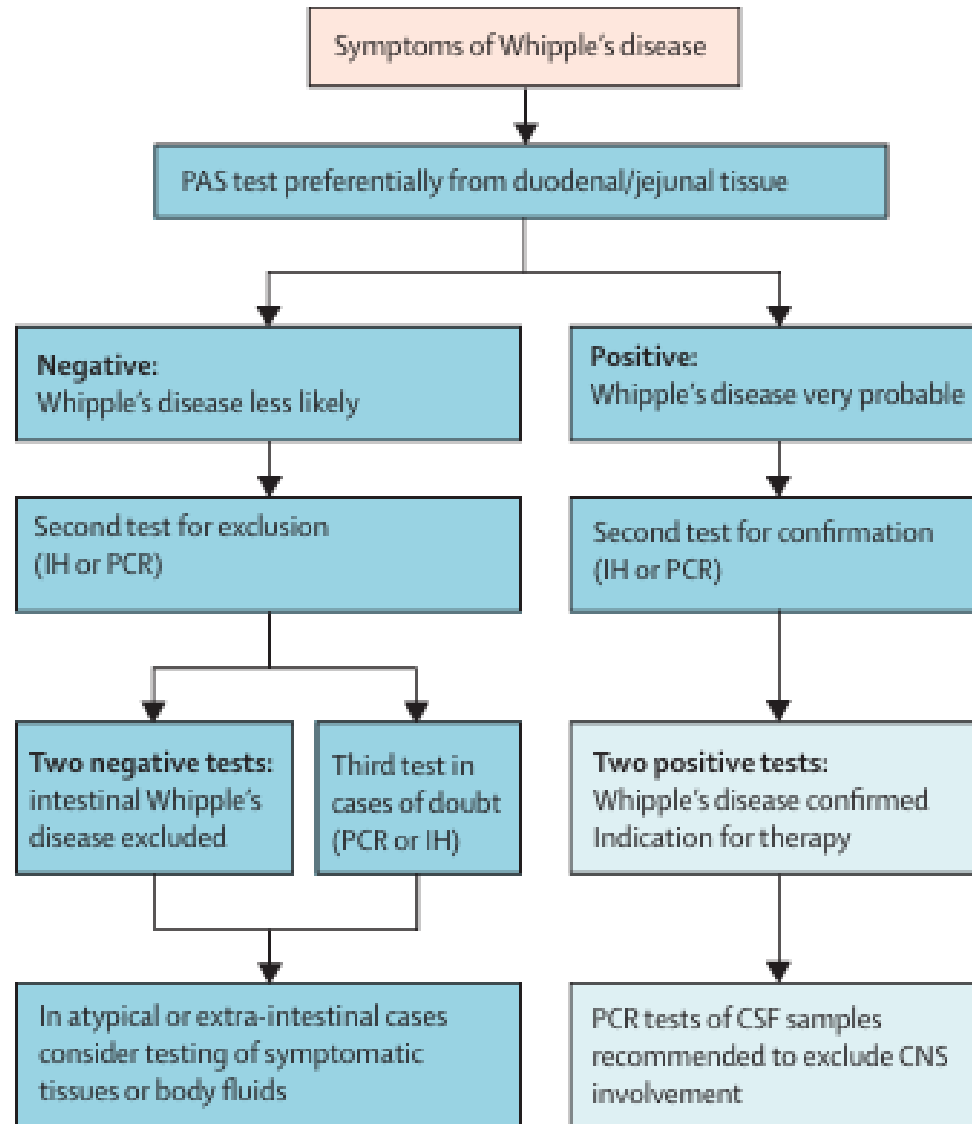
A, B li Auge  
C, D re Auge

- **Diagnose: Whipple disease IRIS mit IRU (immune recovery uveitis)**
- Th: Methylprednisolon iv 1mg/kg/d, Prednisontaper 1 mg/kg/d über 1 Jahr
- Doxy/HCQ weiter für 1 Jahr

# Diagnose

## Labor:

- Mikrozytäre Anämie, Leukozytose, Thrombozytose oder Thrombozytopenie
- Erhöhte BSR und CRP möglich
- Zeichen der Malabsorption mit Hypalbuminämie, Hypoglycämie, Hypocalcämie, Vitamin Mangelerscheinungen
- Blutkultur: sehr schwierig! Keine Bedeutung in der Diagnostik



PCR aus versch. spez und nicht spezifischen Geweben empfohlen

PCR aus Gelenkspunktat

Liquor!

Figure 3: Diagnostic approach to Whipple's disease

CSF=cerebrospinal fluid. IH=immunohistochemistry. PAS=periodic acid-Schiff stain.

Klinikum Bad Wildbad



## Vorschlag bei rheumatologischen Patienten:

- Nicht primär Gastroschema mit Duodenoskopie
- Sondern Screening mit PCR Stuhl, Speichel (unspezifisch)
- Falls Synovitis vorhanden PCR aus Gelenkspunktat (hoch spezifisch)
- Second-line tests je nach Klinik, zB multiple Duodenalbiopsien
- Möglichst viele Sample gewinnen
- Ansprechen auf Antibiotika mitberücksichtigen

# PCR Th. Whipplei

- aus versch. Gewebe (z.B. Herzklappen, Synovia etc)
- Urin
- Stuhl
- Gelenkspunktat
- Speichel
- Liquor
- Serum etc.

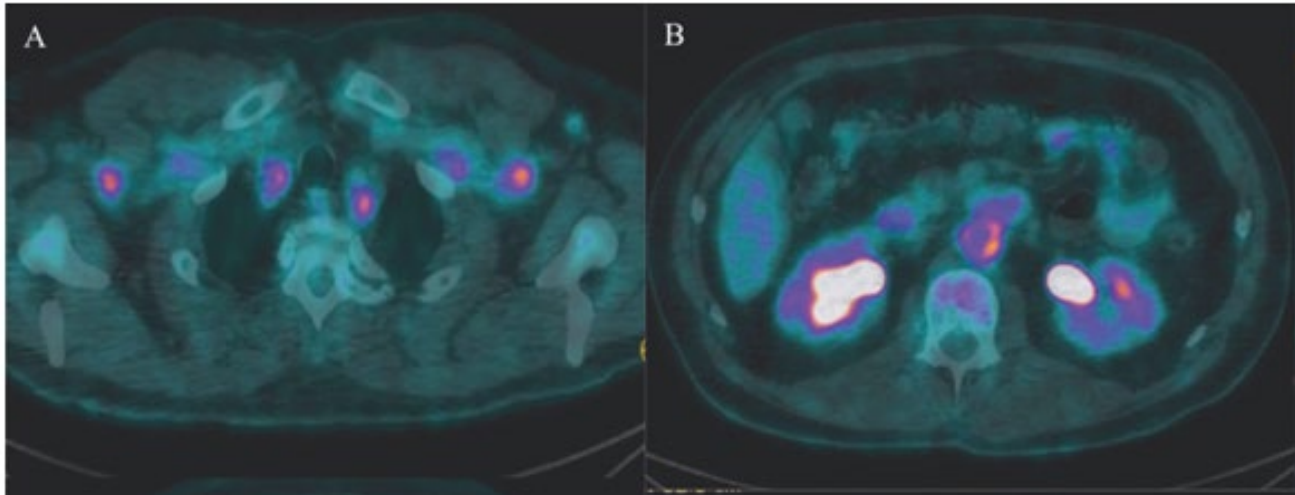
## Bedeutung PCR Urin:

- gute Diskriminierung
- Asymptomatische Träger von Th. Whipplei mit positivem Stuhltest wiesen negative PCR Urin-Tests auf
- als Screening-Tool? Z.B. bei lokalisiertem Whipple, wie Encephalitis, Arthritis, bei Kindern mit Gastroenteritis, bei pulmonalen Infekten



# Fall 50 jähriger Patient

- mit plötzlichem temporalem Kopfschmerz ohne Fieber, Abdominalschmerz, CRP 79 mg/l

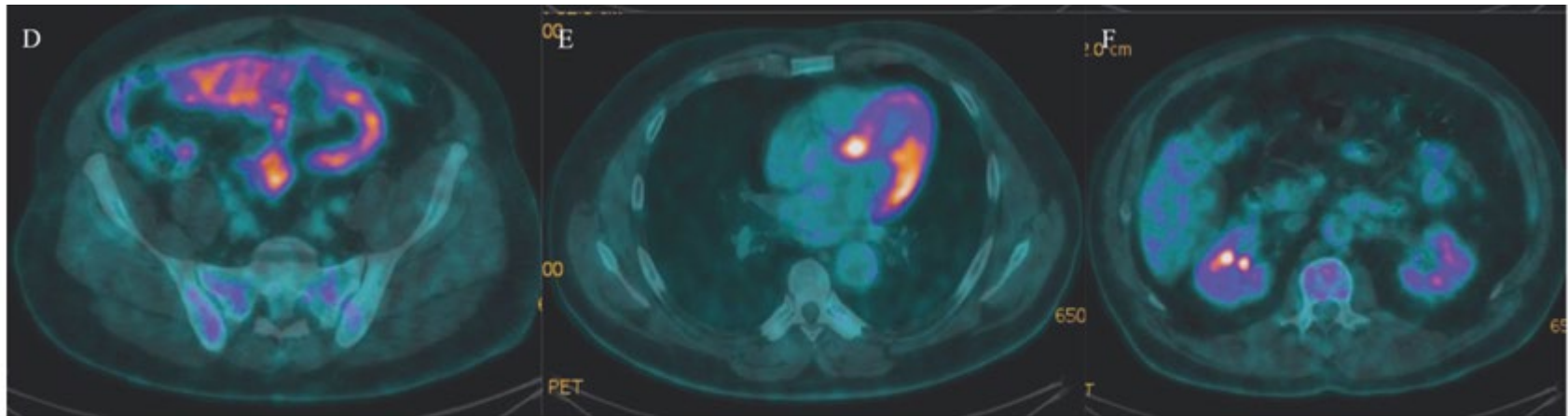


# Fall 50 jähriger Patient

- 1. PET-CT: Wandverdickung Aorta, Carotiden, beide A. subclavia: **RZA**
- Steroide 30 mg/l -> MTX 15 mg/w, plus Steroide
- 2. PET-CT bei Kopfschmerz, Arthralgien Schultern und Hüfte, CRP 23 mg/l, Steroide 15 mg/l: Aortenwand anhaltend mit Aktivität -> **Tocilizumab**

# Fall 50 jähriger Patient

- Nach 6. Infusion Toci: Bauchschmerz, Diarrhoe, Arthralgien, CRP 20 mg/l



**Fig. 1.** Imaging of patient showing evidence for giant cell arteritis and digestive *Tropheryma Whipplei* involvement. **A:** Axial fused ( $^{18}\text{F}$ ) fluorodeoxyglucosed (FDG)-positron emission tomography demonstrates radiotracer uptake in common carotid artery and both subclavicular arteries at GCA diagnosis; **B:** Axial fused ( $^{18}\text{F}$ ) fluorodeoxyglucosed (FDG)-positron emission tomography demonstrates radiotracer uptake in abdominal aorta at GCA diagnosis; **C:** Axial fused ( $^{18}\text{F}$ ) fluorodeoxyglucosed (FDG)-positron emission tomography demonstrates radiotracer uptake of aorta before tocilizumab infusion; **D:** Axial fused ( $^{18}\text{F}$ ) fluorodeoxyglucosed (FDG)-positron emission tomography demonstrates radiotracer uptake of bowels loop at Whipple disease diagnosis; **E-F:** Axial fused ( $^{18}\text{F}$ ) fluorodeoxyglucosed (FDG)-positron emission tomography demonstrates the absence of radiotracer uptake of aorta at Whipple disease diagnosis after tocilizumab infusion.

# Fall 50 jähriger Patient

- 3. PET-CT: Gefässwände ob, neu Traceraufnahme Darmschlingen
- **PCR Whipple Stuhl und Speichel pos, Histo Duodenalbiopsie negativ**
- HCQ/Doxy 12 Monate -> beschwerdefrei

# Therapie: Bisheriges Schema

Ceftriaxon 1x2g iv 14 d danach

Co-Trimoxazol 2x960 mg p.o. für 12 Mt

Alternative:

Zu Ceftriaxon: Meropenem 3x1g iv 14 d, danach 12 Mt Co-Trimoxazol

Zu Co-Trimoxazol: Doxycycline 200 mg täglich plus Hydroxychlorquine (600 mg/d) für 12 Monate

Gastroenterology 2010  
Feurle GE et al  
Infect 2013 Feurle GE et  
al  
Lancet 2016 Marth T et al  
2016



## 1907 Erstbeschreibung durch George Hoyt Whipple

(intestinale Lipodystrophie bei einem Patienten mit Polyarthritits, Gewichtsverlust, Fettstühlen, massiver Infiltration von schaumigen Makrophagen in der Lamina Propria)

**1952** erste erfolgreiche antibiotische Behandlung (Chloramphenicol), bakt. Ursache wird vermutet

**1960** Bestätigung mittels Elektronenmikroskopie

**1990** Sequenzierung der 16 S ribosomalen RNA Gene aus Dünndarmbiopsie

**1997** Erste Kultivierung des Bakteriums

**2000 Stabile Kultur gelingt**

**2003** Ganzes Genom wird sequenziert



## Fehlende Wirksamkeit von Trimethoprim:

- T. whipplei genome fehlt codierende Sequenz für Dihydrofolat Reduktase

## Resistenz auf Sulfamethoxazol

# Neues Behandlungsschema (seit 2014)

**Doxycyclin 2x100 mg/d plus Hydroxychloroquin 200 mg 3/d für 12-18 Monate**

Danach **lebenslang Doxycyclin 2x100 mg/d**

-> Wieso lebenslang? Genetisch bedingte Anfälligkeit

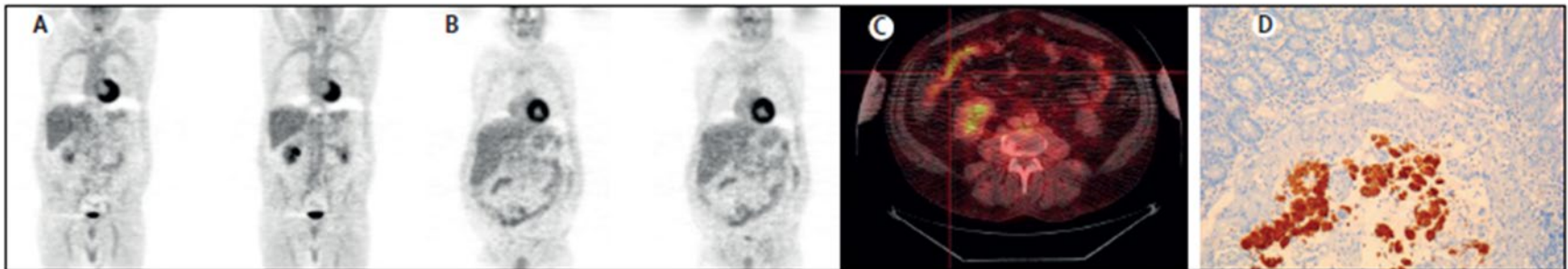
To do: Überwachung Doxycyclin bezüglich Resistenzen

Hydroxychloroquin: erhöht den intralysosomalen pH-Wert, damit höhere antibiotische und bakterizide Avidität gegenüber sich in sauren Vakuolen der Makrophagen replizierenden Bakterien, analog zu *Coxiella burnetii*

# Fall 62 jähriger Patient

- Gelenkschmerzen seit Jahren, mit Steroiden behandelt
- Diagnose einer Blutkultur negativen Endokarditis -> bei Aorteninsuffizienz erfolgte Klappenersatz -> Nachweis von Th. Whipplei. PET-CT ohne «aktiven Läsionen»
- Therapie: Doxycyclin 200 mg/d, Hydroxychloroquin 200 mg 3x/d für 12 Monate
- 1 Jahr nach Beendigung der Therapie später: milde Gelenksschmerzen

PET-CT -> hypermetabolische Aktivität intestinal -> Dünndarmbiopsie mit Nachweis von Th. Whipplei



**Figure: Imaging and histology from a 62-year-old man infected with *Tropheryma whipplei***

(A) <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG) PET done in 2011, revealing no hypermetabolism. (B, C) <sup>18</sup>F-FDG PET done in 2012, showing digestive hypermetabolism. (D) Positive immunohistochemistry using *T. whipplei* rabbit antibodies, showing a positive diagnosis of classic Whipple's disease.

Rezidiv: klassischer Morbus Whipple

# Morbus Whipple: wann daran denken?

## Sehr häufig

- Intermittierende, rezidivierende, migratorische **Gelenksymptome**, **männliche Pat**
  - Arthralgien, Arthritiden der grossen Gelenke, seronegative Polyarthritis, axiale Beteiligung

## häufig

- **Gastrointestinale Beschwerden**
  - Chronische wässrige Diarrhoe, Malabsorption, Bauchschmerzen, unerklärter Gewichtsverlust
- Unspezifische Zeichen
  - Fieber, Asthenie, Schwitzen

## Wegweisende Merkmale

- Paradoxe Besserung der Arthralgien während antibiotischer Therapie gegen Infekte
- Kein Effekt oder Aggravierung unter immunsuppressiver Therapie (Steroide, MTX, Biologika etc)

# Take home messages

## Daran denken!

- Arthralgien/Arthritis als Frühsymptom
- Demaskierung unter Immunsuppression
- Paradoxe Verbesserung unter antibiotischer Therapie
- Th. Endokarditis nicht so selten (unter Immunsup)
- **Abklärung:** Mehrere Sample spez/nicht spezifisch gewinnen (PCR Stuhl, Speichel, Urin), Liquor testen bei pos Diagnose
- Neues Therapieschema, Doxy/HCQ, Doxy lebenslang

Vielen Dank fürs  
Zuhören