Morbus Whipple im Kindesalter: Mythos oder Realität?

Pierre Alex Crisinel*, Gilbert Greub**,***
Übersetzung: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Einführung

Morbus Whipple ist eine durch *Tropheryma whipplei* verursachte Infektionskrankheit. Bekannt ist vor allem die späte chronische und systemische Form des Morbus Whipple, beim Erwachsenen in erster Linie für Verdauungs- und Gelenkbeschwerden verantwortlich[1]. Kürzliche Arbeiten erlaubten es, akute, insbesondere beim Kind auftretende Verlaufsformen zu identifizieren, womit das Spektrum klinischer Erscheinungsbilder dieser noch weitgehend verkannten Krankheit erweitert wurde. Man unterscheidet demnach heute vier klinische Formen: asymptomatische Träger, symptomatische akute Infektion, chronische systemische Infektion (klassischer Morbus Whipple), chronische fokale Infektion[2].

Historischer Überblick

George Whipple beschrieb 1907 erstmals ein klinisches Krankheitsbild, das Durchfall, Malabsorption, Gewichtsverslust, Gelenkschmerzen und mesenteriale Adenopathien umfasst[2]. Die Krankheit wurde ursprünglich nicht als infektiöser Natur betrachtet. Erst 1961 erfolgt die Bestätigung ihrer bakteriellen Ursache dank dem elektronenmikroskopischen Nachweis des Keimes[1]. Schliesslich gelingt es Raoult et al. 1999 das Bakterium auf menschlichen Fibroblasten zu züchten, ausgehend von einem bei einer an Endokarditis leidenden Patientin isolierten Stamm[3].

Klinisches Bild

Die ursprüngliche Beschreibung des Morbus Whipple entspricht der sogenannt klassischen Form, die sich durch den histologisch nachweisbaren Befall des Dünndarmes auszeichnet *(Abb. 1)*. Dank neuerer Arbeiten verstehen wir die Übertragungsweise und die übrigen klinischen Erscheinungsbilder des Morbus Whipple genauer *(Abb. 1)*. Die einer symptomatischen Primoinfektion entsprechenden Formen werden «early onset Whipple disease» genannt, im Gegensatz zu den fokalen oder generalisierten chronischen Formen, genannt «late-onset Whipple disease»[4].

Übertragungsweise

Fäko-orale Übertragung

Gewisse Beobachtungen, wie das Vorhandensein des Keims im Stuhl von 44% 2–10-jähriger senegalesischer Kinder und dessen Fehlen im Wasser der Ziehbrunnen, lässt vermuten, dass die Übertragung von Mensch zu Mensch über den Stuhl stattfindet[5].

Klinisches Bild

Die Gegenwart von *T. whipplei* in 0.6% Speichelproben[6] und die Beschreibung akuter respiratorischer Symptome[7] lassen eine Übertragung durch Tröpfchen oder Aerosole ebenfalls als möglich erscheinen.

Primoinfektion

Es ist wahrscheinlich, dass die Primoinfektion mit *T. whipplei* in den meisten Fällen

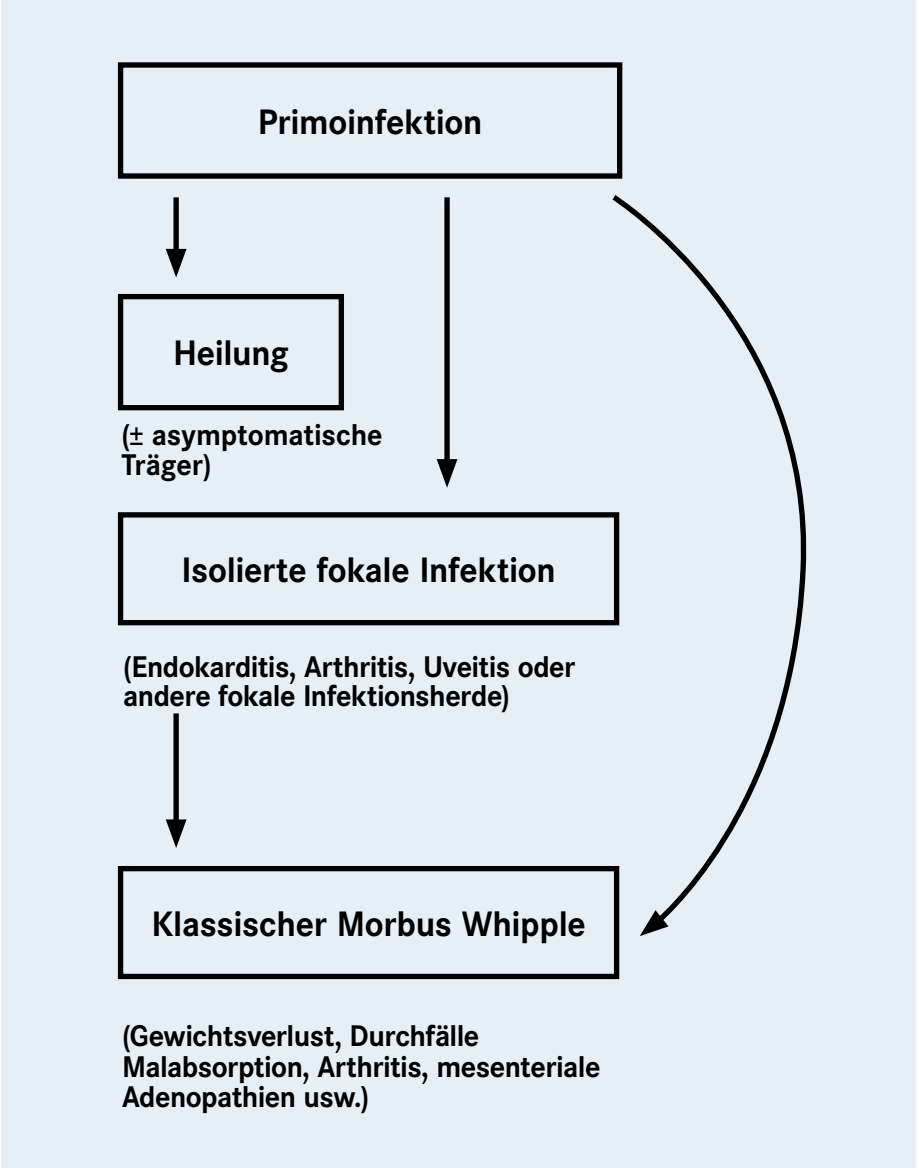


Abbildung 1: Klinische Erscheinungsbilder des Morbus Whipple

* Département medico-chirurgical de Pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse
** Institut de microbiologie, Université de Lausanne
*** Service des maladies infectieuses, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse

asymptomatisch verläuft. Sucht man jedoch den Keim bei gewissen, im Kindesalter häufigen akuten Krankheitsbildern (Fieber, Durchfall, Atemwegsinfekte), findet man ihn überraschenderweise häufiger als erwartet *(Tab. 1)*.

Asymptomatisch
Gastroenteritis
Infektion der Atemwege
Grippaler Infekt, Fieber
Bakteriämie

Tabelle 1: Klinische Erscheinungsbilder: Primoinfektion

Fenollar F. et al. Clinical infectious diseases 2008, 2010. Raoult D. et al. Emerging infectious diseases 2010.

Bakteriämie und Atemwegsinfekt

Fenollar et al. führten 2008 und 2009 in Senegal bei 134 fiebrigen Kindern (mit negativer Malariaabklärung) 204 Blut-PCR-Untersuchungen durch[7]. Dreizehn (6.4%) dieser PCR waren bei 13 Patienten im Alter von 7 Monaten bis 49 Jahren, wovon 11 Kinder (7 Monate bis 15 Jahre alt) positiv. Häufigstes Symptom war Husten (10 Patienten), was eine respiratorische Präsentation der akuten *T. whipplei*-Infektion nahelegt. Das Fehlen asymptomatischer Kontrollpersonen erlaubt jedoch keine endgültigen Schlussfolgerungen.

Gastroenteritis

Von Januar 2006 bis Dezember 2008 haben Raoult et al. in Frankreich bei 241 2–4-jährigen Kindern mit Durchfall im Stuhl mittels PCR nach *T. whipplei* gesucht[8]. Die PCR war bei 36 Patienten (15%) positiv. Interessanterweise waren Klinik und Verlauf in Bezug auf Rehydrierungszeit, Fieber- und Hospitalisationsdauer bei den *T. whipplei*-positiven Patienten signifikant milder. Die CRP-Werte waren ebenfalls signifikant tiefer. Ein hoher Anteil Koinfektionen limitiert allerdings die Interpretation dieser Befunde.

Klassische Form des Morbus Whipple

Morbus Whipple tritt ausschliesslich bei prädisponierten Personen auf, im Allgemeinen weisse Männer mittleren Alters[9].

In 79% der Fälle tritt Durchfall auf, Bauchschmerzen in 52% und Gewichtsverlust in 89% *(Tab. 2)*[9, 10]. In 68% der Fälle findet sich ebenfalls ein Gelenkbefall, meistens als wandernde, intermittierende Gelenkschmerzen[1]. Fieber ist in 37% der Fälle vorhanden, auch wurden Adenopathien (59%), Anämie (85%) und vermehrte Hautpigmentation (45%) beschrieben *(Tab. 2)*[9]. Die bei 10–40% der Patienten beschriebenen neurologischen Symptome sind ausserordentlich vielfältig, am häufigsten sind die supranukleäre Ophthalmoplegie (32%) und die Demenz (28%)[9].

Fokale Infektion

Die häufigste Erscheinungsform ist die infektiöse Endokarditis, die klassischerweise subakut verläuft[10]. Fokale Herde wurden ebenfalls im Bereich von Nervensystem[11], der Gelenke, seltener von Augen, Lungen oder Lymphknoten[10] beschrieben.

Klinisches Bild im Kindesalter

Vor der Publikation neuerer Studien zum Trägerstatus und den obenstehend beschriebenen klinischen Erscheinungsbildern der Primoinfektion, wurde nur vereinzelt über klassische oder fokale Formen des Morbus Whipple im Kindesalter berichtet *(Tab. 3)*. Misbah et al. beschrieben den Fall eines 14-monatigen Kindes mit unklarem Gelenkbefall, periodischem Fieber und Lymphknotengranulomen[12]. Duprez et al. berichteten über ein 4-jähriges Mädchen, bei welchem akute kognitive und Verhaltensstörungen auftraten, die trotz Behandlung mit einem Breitspektrumantibiotikum nicht besserten[13]. Tan et al. beschrieben ebenfalls ein Kind mit Verdacht auf Morbus Whipple mit neurologischem Befall[14].

Drei weitere Berichte älteren Datums beschreiben vier Fälle mit Symptomen des Verdauungstraktes, mit oder ohne neurologischen oder Gelenkbefall, bei 3 Monate bis 13 Jahre alten Kindern *(Tab. 3)*. Zwei dieser Kinder verstarben an ihrer Krankheit.

Durchfälle	79%
Gewichtsverlust	89%
Gelenkschmerzen	68%
Bauchschmerzen	52%
Lymphknotenschwellung	59%
Fieber	37%
Neurologischer Befall	10–40%
Hyperpigmentierung der Haut	45%
Augenbefall	8%
Hypoalbuminämie	91%
Anämie	85%

Tabelle 2: Klinik: Klassischer und fokaler Morbus Whipple

Angepasst nach Schneider T. et al. Lancet infectious diseases 2008 und Lagier et al. Medicine (Baltimore) 2010.

Referenz	Alter (Jahre)	Klinik	Histologie, PCR	Verlauf
16	13.5	Fieber, Schwäche, Gewichtsverlust, Arthritis, Adenopathien	Intestinale Lipodystrophie	Tod
16	11	Abdominale Blähung, Durchfälle, Gewichtsverlust, Oedeme, Krämpfe	Intestinale Lipodystrophie	Überleben
15	0.25	Wachstumsverzögerung, abdominale Blähung	PAS + Makrophagen in der Lamina propria, in Lymphknoten, Milz und Knochenmark	Tod
17	9	Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Erbrechen	Intestinale Lipodystrophie	Überleben
14	6	Fieber, Verlust kognitiver Fähigkeiten, Lethargie, Bewusstseinstrübung	PAS + Makrophagen in der Hirnbiopsie	Überleben
12	1.15	Unerklärte Arthropathie, periodisches Fieber und Lymphknotengranulome	Positive PCR in Blut, Lymphknoten, Gelenkflüssigkeit	Überleben
13	4	Akute kognitive und Verhaltensstörungen	PAS + bazilläre Strukturen in der Hirnbiopsie	Überleben

Tabelle 3: Klassischer und fokaler Morbus Whipple im Kindesalter PAS: Schiff'sches Reagens (Periodic Acid Schiff).

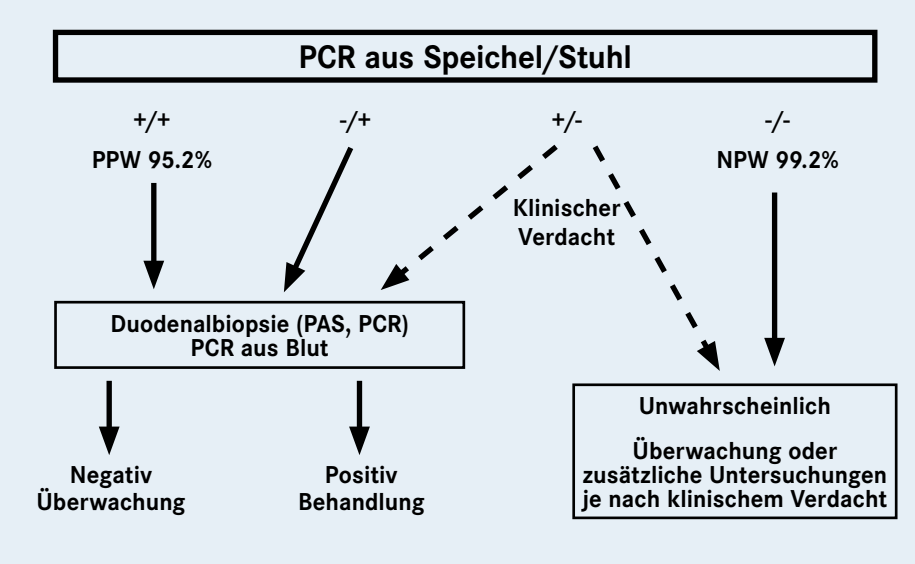


Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus

Angepasst nach Lagier et al. Médecine et Maladies Infectieuses 2010. PPW: Positiv prädiktiver Wert, NPW: Negativ prädiktiver Wert, PAS: Periodic Acid Schiff.

Diagnose

Die Diagnose der klassischen und fokalen Form des Morbus Whipple beruht auf klinischen Kriterien, dem Vorhandensein von PAS-positiven Keimen in der Histologie, immunhistochemischen und auf PCR- oder anderen molekulabiologischen Untersuchungen, die spezifisch *T. whipplei*-DNA nachweisen *(Abb. 2)*[1]. Kultur und Serologie gehören nicht zu den Routineuntersuchungen, da das Bakterium nur sehr langsam und nur in erfahrenen Händen wächst und zurzeit kein serologischer Test zur Verfügung steht. Die akute Infektion kann durch PCR (aus Stuhl, Blut, Atemwegssekret) nachgewiesen werden. Die klinischen Gegebenheiten, die eine solche Untersuchung rechtfertigen, letztlich möglicherweise auch Gastroenteritis und Atemwegsinfekte, müssen jedoch noch genauer umschrieben werden. Die isolierten fokalen Infektionen zeichnen sich durch eine negative Histologie des Verdauungstraktes aus. Je nach Lokalisation gründet hier die Diagnose auf histologischem und/oder PCR-Nachweis aus dem befallenen Gewebe[18].

Behandlung *(Tabelle 4)*

In vitro ist *T. whipplei* sensibel auf Doxycyclin, Rifampicin, Sulfamethoxazol, Penicillin und Aminoglykoside, hingegen natürlicherweise resistent gegen Trimethroprim, da das kodierende Gen für Dihydrofolatreduktase fehlt[19]. Damit entspricht die Behandlung mit Co-Trimoxazol in der Tat einer Monotherapie, die mit therapeutischen Misserfolgen (3%) verbunden sein kann[20]. Co-Trimoxazol durchquert die Blut-Liquor-Schranke und kann mit Tetrazyklinen kombiniert werden, deren Rezidivrisiko, vor allem in Bezug auf neurologischen Befall, bei Monotherapie höher liegt (32%)[21]. Üblicherweise wird die Behandlung während 2–3 Wochen mit einer Kombination Ceftriaxon + Aminoglykosid begonnen und wird, bei Fehlen neurologischer Symptome, mit einer Doxycyclin Monotherapie weitergeführt[21]. Bestehen neurologische Symptome, wird zusätzlich ein Sulfonamid gegeben. Sulfadiazin wird dem Co-Trimoxazol vorgezogen, da es besser in den Liquor eindringt, eine längere Halbwertzeit in Blut und Liquor hat und höhere Serumkonzentrationen erreicht[20] und das im Co-Trimoxazol vorhandene Trimethoprim zudem nutzlos ist. Da Doxycyclin bei Kindern unter 8 Jahren kontraindiziert ist, verwendet man Sulfadiazin.

Initiale Behandlung (2–3 Wochen)
Ceftriaxon 50–75 mg/kg 1 x/d max. 2 g (bei neurologischem Befall: 100 mg/kg, max. 4 g)
Gentamicin 7 mg/kg 1 x/d zu Beginn, dann je nach Serumspiegel
Folgebehandlung (≥ 18 Monate)
≥ 8 Jahre ohne neurologischen Befall • ≤ 45 kg: Doxycyclin 1–2 mg/kg/Dosis 2 x/d • > 45 kg: Doxycyclin 100 mg 2 x/d
< 8 Jahre mit oder ohne neurologischen Befall • Co-Trimoxazol: 4–5 mg Trimethoprim/kg/Dosis (max. 80 mg) 2 x/d oder • Sulfadiazin*: 30 mg/kg/Dosis (max. 500 mg) 4 x/d
≥ 8 Jahre mit neurologischem Befall • Doxycyclin + Co-Trimoxazole oder Sulfadiazin*

Tabelle 4: Behandlung: Klassischer und fokaler Morbus Whipple

* Sulfadiazin sollte Co-Trimoxazol vorgezogen werden, da das Bakterium von Natur aus Trimethoprim-resistent ist und letzteres nur das Risiko von Nebenwirkungen erhöht.

Bei chronischen Formen ist die Behandlungsdauer mindestens 18 Monate. Lebenslange klinische Überwachung ist wesentlich, wegen des Risikos eines Rezidivs oder einer Reinfektion, bedingt durch die wahrscheinlich genetische Prädisposition für chronische Formen des Morbus Whipple. Es wird vorgeschlagen, bei der klassischen Form mit Befall des Verdauungstraktes, zur Verlaufsbeurteilung eine Duodenalbiopsie durchzuführen: Die Rückbildung des histologischen Befundes erlaubt den Abbruch der Behandlung[1].

Die Behandlungsmodalitäten bei einer Primoinfektion sind noch nicht bekannt und es sollten randomisierte Studien in die Wege geleitet werden, um Nutzen und Dauer einer Behandlung zu klären. In der Studie von Raoult et al. ging das Vorhandensein von *T. whipplei* mit einem milderen Verlauf einher[8]. In der Studie von Fenollar et al. hatten die Patienten mit *T. whipplei*-positivem Blutbefund einen günstigen Verlauf, obwohl die Mehrheit nicht behandelt wurde[7].

Schlussfolgerung

Die tatsächliche Rolle von *T. whipplei* bei häufig vorkommenden akuten Krankheitsbildern im Kindesalter (Atemwegsinfekte, Fieber, Magen-Darm-Entzündungen) muss noch geklärt werden. Das Fehlen einer

Kontrollgruppe in der Studie zur *T. whipplei*-Bakteriämie von Fennolar et al. schränkt die Interpretation der Resultate ein und erlaubt es nicht, die Rolle von *T. whipplei* bei Atemwegsinfekten endgültig festzulegen[7]. Es wäre aber interessant und wichtig, diese Hypothese zu klären.

Die Rolle von *T. whipplei* bei Magen-Darm-Entzündungen harrt ebenfalls einer Bestätigung. Die Interpretation der Resultate der Gastroenteritis-Studie von Raoult et al. wird durch den hohen Anteil Koinfektionen eingeschränkt[8]. Erstaunlich ist in dieser Studie der hohe Anteil Durchfall ohne feststellbaren Keim (82%) bei *T. whipplei*-negativen Kindern, haben doch Friesma et al. den verantwortlichen Keim bei 98% der 96 wegen einer Gastroenteritis hospitalisierten Kinder mittels molekularbiologischen Methoden ermittelt[22]. Es ist vorstellbar, dass eine Anzahl Koinfektionen bei den *T. whipplei*-positiven Patienten mit den von Raoult et al. verwendeten Methoden nicht nachgewiesen werden konnten.

Weitere Studien sind deshalb notwendig, nicht nur um die pathogene Rolle von *T. whipplei* bei akuten pädiatrischen Krankheitsbildern zu klären, sondern auch um die Indikation zur Behandlung einer Primoinfektion zu evaluieren, sei es nun, um die kurzfristige Prognose zu verbessern, das Übertragungsrisiko zu vermindern, das asymptomatische Trägertum zu verhindern oder Spätinfektionen vorzubeugen[4].

Was die klassische und fokale Form des Morbus Whipple angeht, sollten sie, obwohl extrem selten, bei ungeklärten rheumatologischen oder neurologischen, den Verdauungstrakt oder die Augen betreffenden Krankheitsbildern in Betracht gezogen[21] und systematisch bei Endokarditis mit negativer Blutkultur gesucht werden[23].

Referenzen

1) Lagier J-C, Fenollar F, Raoult D. From Whipple's disease to Tropheryma whipplei infections. Médecine et maladies infectieuses 2010; 40 (7): 371–82.
2) Whipple GH. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acid in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital 1907; 18: 382–93.
3) Raoult D, Birg ML, La Scola B, Fournier PE, Enea M, Lepidi H et al. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. New England Journal of Medicine 2000 Apr 02; 342 (9): 620–25.
4) Greub G. A new piece added to the whipple puzzle: Tropheryma Whipplei primary infection with bacteremia and cough. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2010; 51 (5): 522–24.
5) Fenollar F, Trape J-F, Bassene H, Sokhna C, Raoult D. Tropheryma whipplei in fecal samples from children, Senegal. Emerging infectious diseases 2009; 15 (6): 922–24.
6) Rolain J-M, Fenollar F, Raoult D. False positive PCR detection of Tropheryma whipplei in the saliva of healthy people. BMC microbiology 2007; 7: 48.
7) Fenollar F, Mediannikov O, Socolovschi C, Bassene H, Diatta G, Richet H et al. Tropheryma whipplei bacteremia during fever in rural West Africa. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2010; 51 (5): 515–21.
8) Raoult D, Fenollar F, Rolain J-M, Minodier P, Bosdure E, Li W et al. Tropheryma whipplei in children with gastroenteritis. Emerging infectious diseases 2010; 16 (5): 776–82.
9) Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, Marth T, Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. The Lancet infectious diseases 2008; 8 (3): 179–90.
10) Lagier J-C, Lepidi H, Raoult D, Fenollar F. Systemic Tropheryma whipplei: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. Medicine 2010; 89 (5): 337–45.
11) Panegyres PK, Edis R, Beaman M, Fallon M. Primary Whipple's disease of the brain: characterization of the clinical syndrome and molecular diagnosis. QJM: monthly journal of the Association of Physicians 2006; 99 (9): 609–23.
12) Misbah SA, Ozols B, Franks A, Mapstone N. Whipple's disease without malabsorption: new atypical features. QJM: monthly journal of the Association of Physicians 1997; 90 (12): 765–72.
13) Duprez TP, Grandin CB, Bonnier C, Thauvoy CW, Gadisseux JF, Dutrieux JL et al. Whipple disease confined to the central nervous system in childhood. AJNR American journal of neuroradiology 1996; 17 (8): 1589–91.
14) Tan TQ, Vogel H, Tharp BR, Carrol CL, Kaplan SL. Presumed central nervous system Whipple's disease in a child: case report. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 1995; 20 (4): 883–89.
15) Aust CH, Smith EB. Whipple's disease in a 3-month-old infant, with involvement of the bone marrow. American journal of clinical pathology 1962; 37: 66–74.
16) Peterson JC, Kampmeier RH. Whipple's intestinal lipodystrophy: its relationship to the rheumatic state. The American journal of the medical sciences 1951; 221 (5): 543–60.
17) Bruni R, Massimo L. Description of a very unusual case of Whipple's disease in the pediatric age. Minerva pediatrica 1959; 11: 935–43.
18) Lepidi H, Fenollar F, Gerolami R, Mege J-L, Bonzi M-F, Chappuis M et al. Whipple's disease: immunospecific and quantitative immunohistochemical study of intestinal biopsy specimens. Human pathology 2003; 34 (6): 589–96.
19) Bakkali N, Fenollar F, Biswas S, Rolain J-M, Raoult D. Acquired resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole during Whipple disease and expression of the causative target gene. The Journal of infectious diseases 2008; 198 (1): 101–08.
20) Bakkali N, Fenollar F, Rolain J-M, Raoult D. Comment on: therapy for Whipple's disease. The Journal of antimicrobial chemotherapy 2008; 61 (4): 968–69 – author reply 69–70.
21) Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's disease. The New England journal of medicine 2007; 356 (1): 55–66.
22) Friesema IHM, de Boer RF, Duizer E, Kortbeek LM, Notermans DW, Norbruis OF et al. Etiology of acute gastroenteritis in children requiring hospitalization in the Netherlands. European journal of clinical microbiology & amp; infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology 2012; 31 (4): 405–15.
23) Greub G, Lepidi H, Rovery C, Casalta J-P, Habib G, Collard F et al. Diagnosis of infectious endocarditis in patients undergoing valve surgery. The American journal of medicine 2005; 118 (3): 230–38.

Korrespondenzadresse
Prof. Gilbert Greub
Institut de microbiologie
Bugnon 48, IMU 02-222
1011 Lausanne
gilbert.greub@chuv.ch

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.