

Prikaz primera/Case report

WHIPPLOVA BOLEZEN

WHIPPLE'S DISEASE

Izidor Kern, Katarina Osolnik, Viktorija Tomič, Viktor Uršič

Bolnišnica Golnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Golnik 36, 4204 Golnik

Izvleček

- Izhodišča** *Whipplova bolezen je kronična, večsistemska bolezen, ki jo povzroča bacil Tropheryma whipplei. Bolezen je redka, zato jo težko prepoznamo. Dolgotrajno antibiotično zdravljenje je uspešno. V prispevku prikazujemo dva bolnika z večletnimi težavami, zanesljivo histopatološko diagnozo in potrditvijo z molekularnobiološkim testiranjem.*
- Metode** *Pri obeh bolnikih so izstopali slabo počutje, hujšanje, laboratorijski kazalci kroničnega vnetja. Po izključevanju revmatološkega, hematološkega in infekcijskega vzroka težav sta bila napotena v Bolnišnico Golnik – KOPA. Pri obeh smo s histopatološkim pregledom dokazali Whipplovo bolezen in uvedli antibiotično zdravljenje. V vzorcih tkiva obeh bolnikov, fiksiranih v formalinu in vklopljenih v parafin ter periferne krvi drugega bolnika, smo opravili test verižne reakcije s polimerazo s specifičnimi oligonukleotidnimi začetniki za zaporedje 16S rRNK.*
- Rezultati** *Pri prvem bolniku je bolezen napredovala in je bolnik kljub antibiotičnemu zdravljenju umrl zaradi pljučne arterijske hipertenzije. Pri drugem je bila bolezen odkrita dovolj zgodaj, da je bilo antibiotično zdravljenje uspešno. V obeh primerih smo v tkivnih vzorcih dokazali PAS-pozitivne intracelularne bacile. V vzorcih tkiva in periferne krvi smo z verižno reakcijo s polimerazo pomnožili del gena 16S rRNK, značilnega za bakterijo Tropheryma whipplei.*
- Zaključki** *Opisana primera potrjujeta, da je Whipplova bolezen redka. Zaradi pester, neznačilne klinične slike jo pogosto pozno ali prepozno diagnosticiramo. Histopatološka slika je zelo značilna, ker lahko s PAS dokažemo prisotnost povzročitelja. Molekularnobiološki test zanesljivo potrdi etiologijo bolezni.*
- Ključne besede** *Whipplova bolezen; granulomski limfadenitis; Tropheryma whipplei; verižna reakcija s polimerazo*

Abstract

- Background** *Whipple's disease is a chronic, multisystemic disease caused by a microorganism named Tropheryma whipplei. Disease is rare, so it presents a diagnostic problem to clinicians. Long-term treatment with antibiotics is successful. We report two patients with longstanding complaints and accurate histopathological diagnosis further on confirmed by molecular biology test.*
- Methods** *Both patients presented with malaise, weight loss and laboratory parameters of chronic infection. Since rheumatological, haemathological and infective causes of complaints were ruled out, patients were admitted to our hospital. Histopathological examination in both cases confirmed Whipple's disease and antibiotic treatment was started. Polymerase*

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Izidor Kern, Laboratorij za citologijo in patologijo, Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Golnik 36, 4204 Golnik, tel. 04 / 256 94 15, E-mail: izidor.kern@klinika-golnik.si

chain reaction using specific oligonucleotide primers for 16S rRNA was performed on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue samples of both patients and peripheral blood of one patient.

Results *One patient presented with advanced disease and despite antibiotic treatment he died with signs of pulmonary arterial hypertension. The other patient was diagnosed early in the course of the disease and antibiotic treatment was effective. In tissue samples of both patients we found PAS-positive intracellular bacilli. By PCR method we detected a specific gene segment of Tropheryma whipplei in tissue samples and peripheral blood.*

Conclusions *Presented two cases confirm the rarity of Whipple's disease and illustrate the variety of nonspecific clinical findings which lead to late diagnosis. Histopathological changes are very specific on PAS staining. Molecular biology test aids in disease confirmation.*

Key words *Whipple's disease; granulomatous lymphadenitis; Tropheryma whipplei; polymerase chain reaction*

Uvod

Whippleova bolezen (WB) je redka, večorganska kronična infekcijska bolezen z incidenco manj kot 1 na milijon v populaciji.¹ Večinoma zbolijo moški srednjih let bele rase. Bakterijo iz reda *Actinomyces*, ki bolezen povzroča, so nedavno osamili in kultivirali ter jo poimenovali *Tropheryma whipplei*.²⁻⁴ Metoda verižne reakcije s polimerazo je omogočila dokazovanje povzročitelja v tkivnih in drugih vzorcih bolnikov.⁵

Bolezen je izziv tako za klinika kot za patologa. Klinično se WB pokaže z bolečinami v sklepih in trebuhu, hujšanjem in drisko (Tab. 1).^{6,7} Sklepna simptomatika se lahko pojavi več let pred značilnejšo gastrointestinalno sliko. Glavni gastrointestinalni pojavi so driska, hujšanje, malabsorpcija, ki lahko vodi v hudo podhranjenost, in abdominalna limfadenopatija. Napredovale oblike gastrointestinalne prizadetosti približno pri tretjini primerov spremlja tudi prizadetost centralnega živčnega sistema. Dolgotrajno antibiotično zdravljenje je uspešno, vendar se lahko bolezenske težave ponovijo.⁸

Tab. 1. Klinični pojavi WB.⁶

Table 1. Clinical manifestation of WB.⁶

Simptomi in znaki Symptoms and signs	Pogostnost (%) Frequency (%) N = 764
Driska / Diarrhoea	76
Hujšanje / Weight loss	92
Bolečine v sklepih / Arthralgias	67
Trebušna bolečina / Abdominal pain	55
Limfadenopatija / Lymphadenopathy	60
Vročina / Fever	38
Hipoalbuminemija / Hypoalbuminemia	91
Steatoreja / Steatorrhoea	91
Anemija / Anaemia	85
Potemnitev kože / Skin darkening	45
Očesni znaki / Ocular signs	8

Prisotnost *T. whipplei* v vzorcih asimptomatskih, zdravih oseb pomeni, da ne zbolijo vsakdo, ki je okužen.⁷ Za razvoj bolezenske težave so pomembni drugi dejavniki, med

njimi verjetno genetska predispozicija in spremembe imunskega sistema.

S prikazom dveh primerov želimo opozoriti na težave v klinični obravnavi, zanesljivost histopatološke prepoznavne in pomen molekularnobiološke potrditve bolezenske težave.

Bolnika in metode

Bolnika

Prvi bolnik je bil 54-letni moški, nekadilec, ki se je zadnja tri leta slabše počutil in bil manj telesno zmogljiv. Zadnje pol leta je kašljal, težje dihal, hujšal, imel zmerno povišano telesno temperaturo in se potil. Pojavile so se bolečine v sklepih in pomodrevanje prstov rok. V laboratorijskih testih so bili prisotni zvišana vrednost C-reaktivnega proteina in sedimentacije eritrocitov, levkocitoza, blaga anemija, znižana koncentracija serumskega železa in poliklonska hipergamaglobulinemija. S ponovljenim ultrazvočnim pregledom srca so v razmaku treh mesecev ugotovili zvišan tlak v desnem preddvoru. Ultrazvok trebuha je potrdil tipno povečana jetra. Zaradi težav so ga pregledovali različni specialisti (pulmolog, infektolog, hematolog, kardiolog, gastroenterolog). Z računalniško tomografijo (CT) prsnega koša in trebuha so ugotovili obojestranski pleuralni izliv, centrolobularni emfizem, znake pljučne hipertenzije, ascites in zadebeljeno črevesno steno. S histološkim pregledom endoskopske biopsije črevesne sluznice je bila potrjena diagnoza WB. Bolnik je bil odpuščen v domačo oskrbo s predpisanim ciprofloksacinom per os. Dva dni po začetku zdravljenja se je stanje izrazilo poslabšalo. S punkcijo povečane vratne bezgavke je bil odkrit granulomski limfadenitis. Bolnik je bil sprejet v Bolnišnico Golnik – KOPA in je peti dan po uvedbi antibiotika umrl z znaki respiracijske insuficience in napredovale pljučne arterijske hipertenzije. Bolnik je bil obduciran.

Drugi bolnik je bil 44-letni moški, bivši kadilec (10 let), ki je zbolel pred devetimi leti s slabim počutjem in skeletnimi bolečinami v sklepih spodnjih in zgor-

njih udov ter hrbtenice. Opažal je jutranjo okorelost in v devetih letih postopno shujšal 15 kg. Do začetka opisanih težav je bil več let krvodajalec. Zaradi sklene simptomatike ga je večkrat pregledal ortoped. V zadnjem letu se je bolnikovo počutje močno poslabšalo, postal je slabokrven, pojavile so se epizode zvišane temperature, nočnega potenja in hujšanja kljub dobremu teku. Ultrazvočni pregled trebuha je bil zaradi meteorizma slabše ocenljiv. Z gastroskopijo so ugotovili infiltracijo zadnje stene bulbosa dvanaestnika, kronični atrofični gastritis in zaceljene erozije. Histopatološki pregled biopsirane črevesne sluznice je potrdil kronične vnetne spremembe. Zaradi generalizirano povečanih bezgavk je bila opravljena aspiracijska biopsija s tanko iglo. V citološkem vzorcu so ugotovili granulomski limfadenitis. V različnih bolnikovih vzorcih nismo dokazali tuberkulozne etiologije. Laboratorijski testi so odkrili povišane vnetne parametre, hudo hipergamaglobulinemijo, hiponatremijo, mikrocitno anemijo in levkocitozo s pomikom v levo. Bolnika so pregledovali različni specialisti (hematolog, revmatolog, infektolog). CT prsnega koša in trebuha je pokazal povečane bezgavke v obeh aksilah in nehomogeno mehkotivno tumorsko formacijo v retroperitoneju velikosti 11 cm. CT vodena aspiracijska biopsija s tanko iglo retroperitonealne spremembe je dokazala granulomski limfadenitis. Histološki pregled biopsirane bezgavke v desni pazduhi in retroperitonealnega tumorja je potrdil limfadenitis v sklopu WB. Po postavitvi diagnoze WB smo pri bolniku uvedli parenteralno zdravljenje s cefalosporinom tretje generacije in penicilinom. Oba je prejemal skupno 15 dni. Ob tem je postal afebrilen in vnetni parametri so upadli. Parenteralno smo nadomeščali železo do skupno 5 odmerkov po 100 mg. Ugotavljali smo porast retikulocitov in dvig hemoglobina. Ob odpustu smo bolniku predpisali trimetoprim-sulfametoksazol v peroralni obliki za eno leto.

Histološki pregled

Tkivni vzorci pri obeh bolnikih so bili fiksirani v formalinu in vklopljeni v parafin. Poleg rutinskega barvanja s hematoksilin-eozinom smo tkivne rezine obarvali s perjudno kislino in Schiffovim reagentom (PAS) z diastazo in brez nje.

Verižna reakcija s polimerazo

Iz vzorcev tkiv obeh bolnikov, ki so bili fiksirani v formalinu in vklopljeni v parafin, smo osamili genomsko DNK. Pri prvem bolniku smo uporabili vzorca bezgavke in tankega črevesa, odvzeta pri obdukciji. Pri drugem bolniku smo uporabili tkivo kirurške biopsije pazdušne bezgavke in igelne biopsije retroperitonealnega tumorja. Za kontrolo smo uporabili vzorce tkiv različnih organov obduciranih in biopsiranih, ki niso imeli znakov WB.

Uporabili smo oligonukleotidne začetnike, visoko specifične za zaporedje 16S rRNK bakterije *T. whipplei* in tiste, značilne za zaporedje gena za humani β -globin («interna kontrola»). V verižno reakcijo s poli-

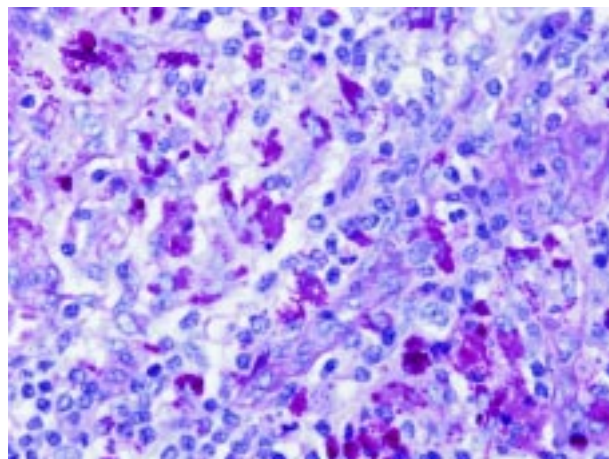
merazo smo vključili DNK kontrolnih vzorcev (DNK iz tkiv zdravih bolnikov in DNK iz mikroorganizmov, filogenetsko sorodnih bakteriji *T. whipplei*).

Rezultati

Histološki pregled

Pri prvem bolniku je bilo z avtopsijskim pregledom ugotovljeno dilatirano srce, pljučni zastoj z edemom, obojestranski plevralni izliv, ascites, zastoj v jetrih in vranici in generalizirana limfadenopatija. V histoloških vzorcih številnih organov (pljuča, različne arterije, srce, bezgavke, jetra, vranica, črevesna sluznica, kostni mozeg, nadledvičnici) so s PAS dobro vidni intracelularni bacili, ki se ne razbarvajo ob uporabi diastaze. V omenjenih organih gre za kopičenje makrofagov, ponekod z nakazanim oblikovanjem granulomov. Makrofagi imajo s hematoksilin-eozinom obarvanimi preparati modrikasto citoplazmo. Bolnik je umrl zaradi WB s prizadetostjo več organov in organskih sistemov. Pljučna arterijska hipertenzija je verjetno posledica infiltracije predvsem adventicije žilnih sten z makrofagi in prizadetosti srca.

V pazdušni bezgavki drugega bolnika se je arhitektura spremenila zaradi kopičenja modrikastih makrofagov tudi z nakazanim oblikovanjem granulomov. V citoplazmi makrofagov so številni PAS-pozitivni bacili (Sl. 1). Enake spremembe so prisotne tudi v igelni biopsiji retroperitonealnega tumorja. Prisotni so bili PAS-pozitivni bacili v histiocitih, ki ostanejo obarvani po digestiji z diastazo. S ponovnim pregledom in PAS-barvanjem biopsije črevesne sluznice je bila potrjena prizadetost v sklopu WB.

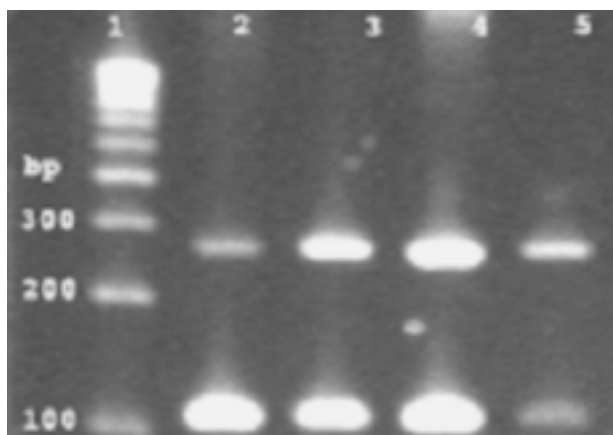


Sl. 1. S PAS-barvanjem prikazani bacili v makrofagih bezgavke.

Figure 1. PAS-positive bacilli in histiocytes of lymph node.

Verižna reakcija s polimerazo

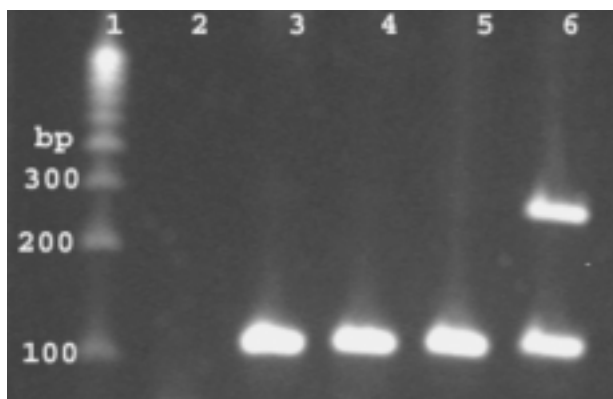
Z uporabo kombinacije specifičnih oligonukleotidnih začetnikov smo s pomočjo verižne reakcije s polimerazo in detekcijo z agarozno gelsko elektroforezo uspešno odkrili 284 baznih parov (16S RNK *T.*



Legenda: 1 - 100 baznih parov DNK lestvica
2 do 4 - pomnožena DNK iz histoloških rezin
5 - pomnožena DNK iz krvi
Legend: Lane 1 - molecular weight marker (100 bp)
Lanes 2 to 4 - product amplified DNA from tissue sections
Lane 5 - product amplified DNA from whole blood

Sl. 2a. Rezultati verižne reakcije s polimerazo na elektroforeznem gelu bolnikov z WB. Pri vseh vzorcih lahko vidimo lisi, značilni za β -globinsko zaporedje gena (110 baznih parov) in zaporedje 16S rRNK gena *T. whipplei* (284 baznih parov).

Figure 2a. Gel electrophoresis results after PCR: Both the β -globin (110bp) and the Whipple's disease-specific (284bp) products are seen.



Legenda: 1 - 100 baznih parov DNK lestvica
2 - negativna kontrola
3 do 5 - pomnožena DNK iz histoloških rezin
6 - pozitivna kontrola
Legend: Lane 1 - molecular weight marker (100 bp)
Lanes 2 - negative control
Lanes 3 to 5 - amplified DNA from tissue sections of control patients
Lane 6 - positive control

Sl. 2b. Rezultati verižne reakcije s polimerazo na elektroforeznem gelu bolnikov, ki nimajo WB. Pri testnih vzorcih lahko vidimo lisi, značilni za β -globinsko zaporedje gena (110 baznih parov).

Figure 2b. Gel electrophoresis results after PCR of control patients. Only control products (β -globin) were amplified.

whipplei) in 110 baznih parov (humani β -globin) veliki lisi (Sl. 2a). Pri bolnikih, ki nimajo Whippleve bolezni, smo uspešno pomnožili le specifično zaporedje, značilno za humani β -globin, medtem ko lise, značilne za 16S rRNK del gena *T. whipplei*, nismo potrdili (Sl. 2b).

Razpravljanje

V Bolnišnici Golnik - KOPA smo obravnavali dva bolnika z WB. Prvi bolnik predstavlja primer težavne in prepozne prepoznavne WB.⁹ Drugi bolnik z dovolj zgodaj diagnosticirano WB je po nam dostopnih podatkih prvi objavljeni primer uspešnega zdravljenja v slovenski literaturi. Bolezen je redka, objavljenih je manj kot 1000 primerov.¹⁰ Bolniki so v 80 % moški bele rase povprečne starosti 50 let. WB je večsistemska, zato ni presenetljiva zelo raznolika, neznačilna klinična slika. Klasični simptomi so driska, hujšanje in trebušne bolečine. Prikazana bolnika sta omenjala od gastrointestinalne simptomatike le hujšanje, ki je posledica malabsorpcije zaradi prizadetosti črevesne sluznice. Veliko bolnikov navaja dolgoletne sklepne težave, limfadenopatijo, vročino in hiperpigmentiranost soncu izpostavljene kože. Oba bolnika sta vrsto let imela bolečine v sklepih. Pri obeh so bile prisotne povečane bezgavke v različnih predelih. Drugi bolnik je imel izrazito povečane retroperitonealne bezgavke, ki so bile s slikovno diagnostiko opredeljene kot tumor. Noben od prikazanih bolnikov ni imel simptomov in znakov prizadetosti centralnega živčevja, ki je sicer prisotna pri 5-40 % bolnikov z WB. Plevropulmonalna simptomatika je redka (13 %).¹¹ Običajno gre za kašelj, plevralni izliv in restriktivne motnje dihanja. Predvsem prvi bolnik je imel izraženo simptomatiko dihal. Laboratorijski znaki anemije, hipergamaglobulinemije, zvišanih C-reaktivnega proteina in sedimentacije eritrocitov zrcalijo kronično bakterijsko okužbo. Znaki so bili izraženi pri obeh bolnikih. V literaturi so objavljeni različni režimi antibiotičnega zdravljenja.^{5,8} Optimalni režim zdravljenja ni jasno opredeljen. V letih 2004-2005 so začeli raziskovati in vitro občutljivost bakterije za različne antibiotike. Pri prvem bolniku je bil uveden ciprofloksacin per os. Uspešnosti zdravljenja, ki je trajalo pet dni, ne moremo ocenjevati, ker je bila bolezen prepozno odkrita. Drugi bolnik je bil uvodoma zdravjen parenteralno s kombinacijo cefalosporina tretje generacije in penicilina, s čimer je bil hitro dosežen ugoden učinek. Po priporočilih zdravljenje nadaljuje s trimetoprimom-sulfametoksazolom, ki bo predvidoma dolgotrajno. Tipično mesto prizadetosti pri WB je črevesna sluznica, ki je zadebeljena, z rumenimi plaki, kar smo našli pri obeh bolnikih. Običajno mesto biopsije je dvanajstnik. V biopičnem vzorcu črevesne sluznice je vidna infiltracija lamine proprije z makrofagi, v katerih s PAS-barvanjem enostavno in zanesljivo dokažemo bacile. Tudi v tkivnih vzorcih drugih organov najdemo kopičenje makrofagov in prav tako lahko dokažemo povzročitelja.¹² Oba bolnika sta opravila endoskopsko biopsijo črevesne sluznice. Pri prvem je bila diagnostična, pri drugem bolniku pa so bile spremembe s primarnim histološkim pregledom

spregledane. Histološki pregled različnih vzorcev tkiv, odvzetih pri obdukciji prvega bolnika, je potrdil večsistemsko prizadetost v sklopu WB. Tudi pri drugem bolniku smo v bioptičnih vzorcih bezgavk dveh različnih predelov potrdili prizadetost zaradi WB. Zanimivo je, da v citoloških vzorcih, odvzetih iz prizadetih organov pri WB, pogosto odkrijemo granulomsko vnetje, kar drži tudi za prikazana bolnika. Še posebej to velja za aspiracijske biopsije s tanko iglo povečanih bezgavk. V diferencialni diagnozi granulomskega limfadenitisa v naših razmerah najprej razmišljamo o tuberkulozi in sarkoidozi. WB je v klinični sliki in poteku deloma podobna sarkoidozi, pri kateri pa le v redkih, kronično potekajočih oblikah opisujemo zmanjšanje telesne teže, nikoli pa malabsorpcije.¹³ Histološko pri WB nikoli ne najdemo dobro formiranih granulomov tuberkuloidnega ali sarkoidnega tipa. Drugi bolnik je bil napoten v našo ustanovo zaradi suma na sarkoidozo, ker so s citološkim pregledom vzorca pazušne bezgavke ugotovili granulomski limfadenitis.

Bolezen je prvi opisal kot intestinalno lipodistrofijo leta 1907 Georg Hoyt Whipple, po katerem je dobila ime.¹⁴ Bolnik je bil moški, star 36 let, s selečim se poliartritisom, kašljem, drisko, malabsorpcijo, hujšanjem in mezenterialno limfadenopatijo. Že Whipple je s srebritvenim barvanjem opazil paličaste strukture v makrofagih prizadetih bezgavk. Leta 1991 je Wilson dokazal etiologijo bolezn, ki jo povzročata bakterija.² Uspeli so jo osamiti in gojiti v celični kulturi.^{3,5} Bakterija ima dolg podvojitveni čas (18 dni). Je po Gramu pozitivni bacil iz rodu *Actinomyces*, ki so ga poimenovali *Tropheryma whipplei*. Histopatološko povzročitelja že dolgo dokazujemo s PAS-barvanjem. Bacil je odporen proti digestiji z diastazo in se ne obarva z barvanji za dokaz acidorezistentnih bacilov (Ziehl-Neelson, Fite, auramin-rodamin). To je pomembno v diferencialni diagnozi dokazovanja *Mycobacterium avium-intracellulare*, ki je prav tako PAS-pozitivni bacil, odporen proti delovanju diastaze, vendar ga dokažemo z barvanji za acidorezistentne bacile. Način prenosa ni znan, a je fekalno-oralni najverjetnejši. S povzročiteljem niso uspeli okužiti laboratorijskih živali. Domnevajo, da je povzročitelj splošno razširjen v okolju. Zboleznost naj bi bila povezana z virulenco seva in občutljivostjo okuženega, h kateri prispevata motnja imunskega sistema in genetska nagnjenost. Med imunskimi motnjami omenjajo zmanjšano število limfocitov in IgA plazmatk v črevesni sluznici, zmanjšano fagocitozo monocitov in zmanjšano sposobnost razgradnje mikroorganizma. Na monocitih obolelih z WB je bistveno manj CD11b, ki sodeluje v celičnih adhezijskih reakcijah.¹⁵ V periferni krvi bolnikov sta znižani koncentraciji interlevkina 12 in interferona gama. Za bolnike je značilna kožna anergija in večja nagnjenost k oportunističnim okužbam. Imunske spremembe so morda sekundarne, saj se po antibiotični terapiji izboljšajo.¹⁶ Pri predstavljenih bolnikih ni bilo znakov prej obstoječe imunske motnje. V prid dedni nagnjenosti govori 20- do 40-odstotna incidenca HLA-B27 med bolniki z WB.^{15,16} Celoten genetski zapis bakterije je bil odkrit leta 2003.⁴ Specifični segment povzročite-

lja je 16S rRNK.⁵ Ta gen vsebuje nekaj visoko ohranjenih domen, razpršenih med za vrsto specifičnimi domenami, ki jih lahko uporabimo kot mesta za amplifikacijo za vrsto specifičnih zaporedij. Z verižno reakcijo s polimerazo smo dokazali prisotnost nukleinske kisline bakterije *Tropheryma whipplei* v tkivnih vzorcih obeh bolnikov in tudi v periferni krvi drugega bolnika. Tako smo potrdili etiologijo pri obeh bolnikih. Metoda verižne reakcije s polimerazo pomeni izboljšanje v diagnostičnem procesu, ker je dovolj občutljiva in visoko specifična ter omogoča dovolj zgodnjo potrditev WB. Preiskavo uporabljamo v diagnostiki Whippleve bolezn pri bolnikih, ki imajo izražene težave in ne kot presejalni test. Predvidevajo, da je konverzija iz predhodno pozitivnega testa verižne reakcije s polimerazo v negativnega pri bolnikih, ki prejemajo protimikrobno zdravljenje, veliko hitrejša kot normalizacija histopatoloških sprememb. Zato je možna uporabnost testa verižne reakcije s polimerazo za spremljanje učinkovitosti antibiotičnega zdravljenja. Trajanje zdravljenja se empirično določa, saj trenutno ni zanesljivih meril, kdaj lahko antibiotike ukinemo. Test verižne reakcije s polimerazo je lahko lažno negativen, kar je verjetno posledica razgradnje bakterijske DNK v pogojih in vivo.

Zaključki

Prikazana primera predstavljata klinično sliko redke bolezn. WB je težje prepoznavna, vendar ozdravljiva bolezen, zato je pomembna pravočasna diagnoza. Histopatološka diagnostika je enostavna in zanesljiva. Pri potrditvi WB je izjemnega pomena molekularnobiološki test z verižno reakcijo s polimerazo, ki ga predlagamo uvrstiti v diagnostično obravnavo bolnikov srednje starosti z značilnimi (driska, hujšanje, bolečine v trebuhu) in neznačilnimi (sklepne bolečine, potenje, limfadenopatija, simptomatika v CZS...) znaki kronične bakterijske okužbe.

Literatura

1. Fenollar F, Puechal X, Raoult D. Whipple's disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 55–66.
2. Wilson KH, Blichington R, Frothington R, Wilson JA. Phylogeny of the Whipple's disease-associated bacterium. *Lancet* 1991; 338: 474–5.
3. 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: 620–5.
4. Cannon WR. Whipple's disease, genomics, and drug therapy. *Lancet* 2003; 361: 1916.
5. Relman D, Schmidt TM, MacDermott RP, Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 293–301.
6. Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, Marth T, Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 179–90.
7. Rolain JM, Fenollar F, Raoult D. False positive PCR detection of *Tropheryma whipplei* in saliva of healthy people. *BMC Microbiol* 2007; 7: 48.
8. Knaapen H, Barrera P. Therapy for Whipple disease. *J Antimicrob Dis* 2007; 60: 457–8.
9. Remškar Z. Klinična analiza primera bolnika z diagnozo Whippleve bolezn. *ISIS* 2006; 2: 54–6.

10. Muir-Padilla J, Myers JB. Whipple disease - a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 933-6.
11. Kelly CA, Egan M, Rawlinson J. Whipple's disease presenting with lung involvement. *Thorax* 1996; 51: 343-4.
12. James T, Healy Bulkely B. Whipple bacilli within the tunica media of pulmonary arteries. *Chest* 1984; 86: 454-8.
13. Dzirlo L, Hubner M, Muller C, Blaha B, Formann E, Dellinger C, et al. A mimic of sarcoidosis. *Lancet* 2007; 368: 1832.
14. Whipple GH. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Bull John Hopkins Hosp* 1907; 18: 382-91.
15. Ramaiah C, Boynton RF. Whipple's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27: 683-95.
16. Fleming J, Wiesner R, Shorter R. Whipple's disease: clinical, biochemical, and histological features and assessment of treatment in 29 patients. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 539-51.

Prispelo 2008-10-30, sprejeto 2008-12-03