

# Chorda Tendinea Rüptürü ile Seyreden Bir Whipple Hastalığı Olgusu

A CASE OF WHIPPLE'S DISEASE PRESENTING WITH THE RUPTURE OF CHORDA TENDINEA

Mesut BAŞAK\*, Sabahattin G L\*\*, Yahyahan G NEY\*\*\*, Zeki  ANKIR\*\*\*\*, Seçkin COŞANSEL\*\*\*, Yusuf YAZGAN\*\*\*\*\* , Levent DEMİRT RK\*\*\*\*\* , Mehmet DANACI\*\*

\* Yrd.Doç.Dr.GATA Haydarpaşa Eđitim Hastanesi, Genel Dahiliye Kliniđi,

\*\* Doç.Dr.GATA Haydarpaşa Eđitim Hastanesi, Genel Dahiliye Kliniđi,

\*\*\* Asist.Dr.GATA Haydarpaşa Eđitim Hastanesi, Genci Dahiliye Kliniđi,

\*\*\*\* Uzm.Dr.GATA Haydarpaşa Eđitim Hastanesi, Genel Dahiliye Kliniđi,

\*\*\*\*\* Uzm.Dr.GATA Haydarpaşa Eđitim Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniđi,

\*\*\*\*\* Doç.Dr.GATA Haydarpaşa Eđitim Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniđi, İSTANBUL

##  zet

*Whipple hastalığı nadir rastlanan bir kronik enfeksiyon hastalığıdır. Etken Tropheryma whippelii'dir. Daha çok gastrointestinal sistem olmak üzere bir çok sistemi tutabilir. Tipik olgular; karın ağrısı, diyare, malabsorpsiyon, gezici artrit ile seyretmekle birlikte, tutulan sistemlere bağlı değişik klinik tablolar da görülür. Bu yazıda şiddetli karın ağrısı, diyare, artrit ve chorda tendinea rüptürü ile seyreden bir olgu sunuldu. Barsak dışı tutulumların değişik formları ele alınıp tartıŐıldı.*

**Anahtar Kelimeler:** Whipple hastalığı,  
Tropheryma whippelii,  
Chorda tendinea rüptürü, Artrit

T Klin Gastroenterohepatoloji 1997, 8:5-9

Whipple hastalığı ilk kez 1907'de George Hayt Whipple tarafından tanımlanmıştır. Nadir bir multisistemik hastalıktır. Şimdiye kadar tanımlanmış olgu sayısı yaklaşık 2000'dir (1). Etken aktinomı et grubundan gram pozitif, intrasellüler, Tropheryma whippelii isimli basildir (2). Hastalık başlangıçta, genellikle nonspesifik semptom ve eklem tutulumuyla başlar. Daha sonra; abdominal ağrı, malab-

**GeliŐ Tarihi:** 21.03.1997

**YazıŐma Adresi:** Dr.Sabahattin G L  
GATA Haydarpaşa Eđitim Hastanesi  
Genel Dahiliye Kliniđi,  
Kadıköy, İSTANBUL

T Klin J Gastroenterohepatol 1997, 8

## Summary

*Whipple's disease is a rarely seen chronic infectious disease. The causative agent is Tropheryma whippelii. The gastrointestinal tract is the most involved localization but any of the systems can be involved, as well. The typical signs are abdominal pain, diarrhea, malabsorption, migratory arthritis; but the specific signs of the involved system can be added to the clinical presentation. In this article, the case presents itself with severe abdominal pain, diarrhea, arthritis and chorda tendinea rupture. The variations in extraintestinal involvements are diseased.*

**Key Words:** Whipple's disease,  
Tropheryma whippelii,  
Chorda tendinea rupture. Arthritis

T Klin J Gastroenterohepatol 1997, 8:5-9

sorbsiyon, diyare, kilo kaybı, ge   dönemde ise sinir sistemi tutulumu ve kaŐeksi ile karakterizedir. Subfebril ateş, artmış deri pigmentasyonu, periferik lenfadenopati, santral sinir sistemi, kranial sinir tutulumu ve kardiyak tutulum gözlenebilir.

Tanı, intestinal ve/veya diğer dokulardan yapılan biyopside Peridok Asit Schiff (PAS) pozitif boyanan glikoprotein i  eren köpüksü makrofajların görülmesi ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile konulur (3).

Tedavi uzun süreli antibiyoterapidir. Pek çok tedavi kombinasyonları kullanılsa da önerilen tedavi trimetoprim-sulfametoksazoldur (TMP-SMZ).

Antibiyotik tedavisi kesilen hastalarda relaps görülebilir (4). Santral sinir sistemi relapsı kötü prognoz göstergesidir (5).

#### O l g u

22 yaşında, erkek hasta. Mesleği çiftçi. Son beş yıldır her iki dirsek, el bileği, el parmakları, diz ve ayak bileğinde iki hafta kadar süren kızarıklık ve şişlikler oluşuyormuş. Altı yıl önce kist hidatik nedeni ile karaciğerinden ameliyat edilmiş.

Şiddetli karın ağrısı, halsizlik, ateş, gece terlemesi ile başvurduğu taşra hastanesinde akut batın olduğu düşünülerek acil eksploratris laparotomi uygulanmış. Batında karaciğer, dalak ve periton arasında fibröz bantlar ve mezenterik lenfadenomegali tespit edilmiş. Tüberküloz peritonit ön tanısı ile tedaviye başlanılmış (İzoniasid 600 mg/gün, Ethambutol 1500 mg/gün, Rifampisin 600 mg/gün, Streptomisin 1 gr/gün). Hastane imkanlarının yetersizliği nedeni ile sevk edilmiş.

Fizik muayenede; hasta kaşektik görünümde, Boy: 183 cm, Ağırlık: 58 kg, Tansiyon Arteriyel: 100/60 mmHg, nabız 96 atım/dakika ritmik, Ateş: 37.7°C idi. Batında geçirilmiş iki operasyona ait skar dokusu bulunuyordu. Laboratuvar tetkiklerinde Sedimentasyon: 40 mm/saat, Lökosit: 10.6x10<sup>9</sup>/ml, Hemoglobin: 10.5 gr/dl, Hematokrit: %31, Total protein: 6.3 gr/dl, Albumin: 3.1 gr/dl idi. Bu bulgularla tüberküloz peritonit düşünülerek tedaviye devam edildi. Hastanın klinik durumunda düzelme oldu. Tedavinin 30.gününde streptomisin kesildi ve hastanın klinik durumu hızla bozuldu. Mitral odakta 3/6 pansistolik üfürüm ve alt ekstremitelerde yaygın purpurik lezyonlar gelişti. Ekokardiyografide mitral anterior kapakçık ucunda 16.3x11.7 mm boyutlarında vejetasyon, anterior kapakçık ile ilgili chorda tendinea rüptürü ve anterior kapakçıkta flare tarzında 3. derece mitral yetmezlik akımı saptandı. İnfektif endokardit öntanısı ile hemokültürler alınarak, Sefoperazon 1 gr 2x1 i.v., Amikasin 500 mg 2x1 i.v., Vankomisin 500 mg 4x1 i.v. başlandı. Bu arada hastada hemorajik mukuslu günde 6-7 defaya ulaşan diyare başladı Aynı zamanda sağ dirsek ve sağ ayakta artrit oluştu (Şekil 1). Kolonoskopik muayenede makroskopik



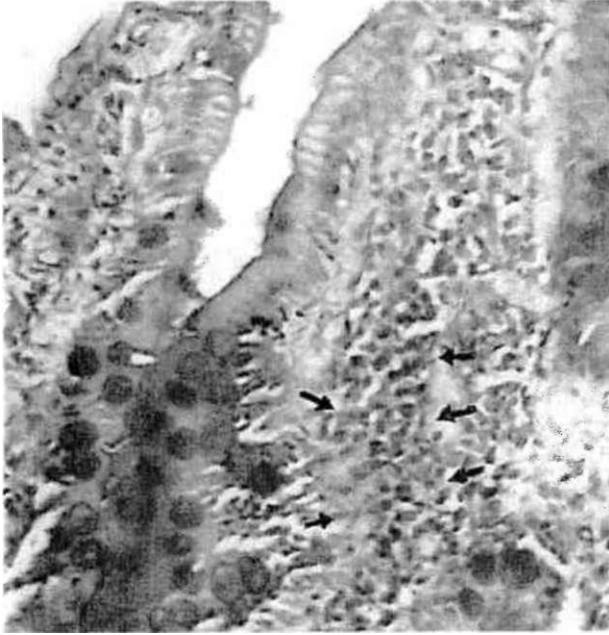
Şekil 1. Sağ dirsekte artrit

olarak sigmoid kolon ve inen kolonda soluk sarı renkli, etrafı hiperemik yuvarlak ülser lezyonlar gözlemlendi. Biyopsi sonuçları kronik nonspesifik rektit olarak rapor edildi. Yapılan üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisinde şiddetli duodenit saptandı. Klinik uyum, duodenojejunal bileşkeden alınan biyopside PAS (+) makrofajların bulunması ve kültürlerde üreme olmaması nedeni ile Whipple hastalığı tanısı konuldu (Şekil 2). Mevcut antibiyoterapi kesilerek, TMP-SMZ 160/800 mg 2x1 p.o. ve Tetrasiklin 500 mg 4x1 p.o. başlandı. Tetrasiklin 15 gün sonra kesildi ve TMP-SMZ bir yıl kullanılması planlandı. Hastanın artrit için 550 mg Naproksen sodyum 2x1 p.o. kullanıldı. Artrit bulguları, 6. günde geriledi. Antibiyotik tedavisinin 4. haftasında klinik durumda belirgin düzelme ve 4 kg kilo alımı üzerine hasta kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

#### Tartışma

Epidemiyolojik çalışmalara göre Whipple hastalarının %66'sı çiftçi ve inşaat işçilerinden oluşmaktadır (6).

Barsak tutulumu ile seyreden Whipple hastalığında tanı daha kolay olmakla birlikte mikroskopik incelemede; Whipple hastalığı için tipik PAS (+) makrofajlar AIDS'li hastaların intestinal lamina propriasında Mycobacterium avium-intracellulare enfeksiyonlarında da görülebilir.



Şekil 2. Mikroskopik görünümde makrofajlarda PAS (+) tutulum

Ancak buradaki basiller asit fast pozitif boyanırlar (4,7). Proksimal ince bağırsak biyopsisi tanıda esastır, fakat nadir olarak bağırsak tutulmamış olabilir veya lezyonun fokal olması sebebiyle biyopsi materyalinde bulunmayabilir. Bu nedenle den. sinovial sıvı, santral sinir sistemi, perikard, miyokard, akciğer, lenf nodları, dalak, böbrek ve vitrektomi materyalinde de (8) basili aramak gerekebilir (6,7,9). Periferik kanda eritrositler içinde basillerin gösterilmesi ve PCR ile hastalığın tanımlanabilmesi, doku biyopsisinin gerekliliğini azaltabilecektir (10). Etken olan basil kültürde üretilmemiştir (9).

Artrit en sık rastlanan ekstraintestinal bulgudur. İntermittan, gezici, noneroziftir, büyük ve küçük eklemleri tutabilir. Vakaların %70-75'inde bulunur (11). Poliartirit hastalığın diğer semptom ve bulgularının başlangıcından yıllarca önce ortaya çıkar. Bu süre 1 ile 35 yıl arası olabilir (6). Dobbins'in çalışmasına göre 47 hastanın 13'ünde

(%28) HLA B-27 pozitifdir (12). Olguda HLA B-27 (-) ve aksiyal tutulum yoktu. Artrit nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar ile tedavi edilir (11).

Oküler tutulum Whipple hastalığının ilk bulgusu olabilir. Wechsler ve arkadaşları nörolojik bulguları olmayan, şiddetli bilateral kronik ürciti olan, normal duodenal biyopsi sonucu bulunan bir hastada vitrektomi materyali ve lenf bezi biyopsisi ile hastalığı tespit etmişlerdir (8). Okülomotor tutulum genellikle nörolojik tutulum ile beraberdir. Oftalmopleji ve nistagmus görülebilir (13).

Nörolojik tutulumda; kişilik değişiklikleri, disoriyantasyon, ani başlayan demans, agresivite, hafıza kaybı, ataksi, baş ağrısı, uyku ritm bozuklukları, kranial sinir tutulumları, periferik nöropati oluşabilir (14). Nörolojik bulgular hastalığın başlangıcından 13 yıl öncesinden başlayabilir. İntestinal tutulum olmadan olabildiği gibi geç relaps da tek bulgusu olabilir (7). Bazı yazarlar nörolojik manifestasyonlu Whipple ve diğer intestinal hastalıklarda tanı koyulamadığını söylemektedirler (4,6).

Whipple hastalığında kardiyak tutulum bulguları mortalite ve morbiditeye yol açması bakımından önemlidir. Kardiyovasküler tutulumda perikardit, valvuler endokardit, konjestif kalp yetmezliği bulunabilir. Yapılan 19 olguluk bir çalışmanın 15'inde nekroskopide ciddi kardiyak lezyon, vakaların tamamında miyokarda PAS (+) makrofajlar tespit edilmiştir (6). Başka bir çalışmada otopside lenfositik miyokardit gösterilmiştir (11). Vakamızda ana bulgu endokardite bağlı chorda tendinea rüptürü ve mitral yetmezliği idi.

Son yıllarda hastalığın barsak dışı ve atipik prezentasyonları sıklıkla bildirilmektedir. Granülo-matöz lenfadenit, ekstremitelerde progresif İcnf-ödem ile seyreden hastalık tipi bildirilmiştir (15). Akciğer radyogramında bulunan hızla büyümüş pulmoner nodüllerden bronkoskopik biyopsi (16) ve tespit edildiği konvansiyonel radyolojik tetkiklerle orijini saptanamayan batın içi mezogastrik kitleden laparotomik biyopsi ile hastalık tanınmıştır (17). Hastalığın malabsorbsiyona bağlı kemik

kitlesinde azalma şeklinde sonuçlanabilir. Bu kemik azalmasının antibiyoterapi ile geri dönüşümü olduğu gösterilmiştir (18).

Etkili antibiyotik tedavisine cevap dramatiktir. Gram pozitif mikroorganizmalara karşı etkili, penisilin, penisilin+streptomisin kombinasyonu eritromisin, ampisilin, kloramfenikol, tetrasiklin ve TMP-SMZ gibi ajanlar değişik sürelerde başarılı olarak kullanılabilir (19). Optimal tedavi ve süresi tartışmalıdır. Son zamanlarda yüksek doz TMP-SMZ bir yıl veya önce iki hafta parenteral prokain penisilin G veya streptomisin devamında TMP-SMZ bir yıl önerilmektedir. TMP-SMZ allerjisi olan hastalarda alternatif tedavi, santral sinir sistemi tutulumu olmayanlarda ampisilin, olanlarda kloramfenikoldür (4). Tedaviye cevap dramatik ve süratlidir. Ateş yükselmesi ve eklem bulguları 1-2 gün, diare ve malabsorbsiyon semptomları 2-4 hafta sonra düzelir. Spesifik besin alım eksiklikleri tedavi edilmelidir. Uzun süreli parenteral beslenme nadiren gerekir. 4-6 aylık tedavi süresinden sonra tedavinin kontrolü gerekir (20). Tedavi uygulanan olgularda makrofajların içindeki basiller kaybolmakta, nüks dummunda ise tekrar ortaya çıkmaktadır (21). Relaps genellikle tetrasiklin, penisilin, eritromisin içeren ve streptomisin olmayan tedavi protokollerinde gözlenir. Sinir sistemi nüksü genellikle tedaviye dirençlidir (5).

Whipple hastalığı sinsi başlangıçlı olması ve çeşitli klinik tablolarla ortaya çıkması nedeniyle tanısı oldukça zor bir hastalıktır. Bu nedenle başlangıçta yanlış tanı konulabilir (22). Bir çok yazar, tanının özellikle atipik vakalarda çok zor ve geç konulduğunu bu durumun da antibiyotik tedavisinin etkinliğini azalttığını bildirmektedir (4,23,24). Olguda başlangıçta diyarenin olmaması, akut batını düşündürecek şiddette karm ağrısı ve ateş olması eksploratris laparotomiye zorunlu kılmıştır. Laparotomi esnasında geçirilen kist hidatik operasyonuna bağlı batın içi fibröz bant ve değişiklikler, Whipple hastalığı sebebi ile oluşan mezenterik lenfadenomegaliler ve ülkemizde tüberküloz peritonitin nispeten sık görülmesi; ilk tanıyı yanlış olarak tüberküloz peritonit olarak değiştirmiştir. Tüberküloz tedavisi başlanılmış, başlangıç tedavisinde yer alan streptomisin ve ri-

fampisinin Whipple hastalığında da etkili olması önceleri klinik durumda düzelmeye sağlamış, bu da ilk tanının doğru olduğu yönünde bizde yanlış bir kanıya sebep olmuştur.

Bu vakada; klinik tablonun karışıklığı, multi-sistemik belirtiler ve yanlış bir tanıya rağmen alınan klinik cevap nedeniyle tanı zor konulmuştur. Benzer klinik tablolarda Whipple hastalığı da düşünülmeli ve araştırılmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Dobbins WO III. Whipple's disease: A historical perspective. *Q J Med* 1985;56:523-31.
2. Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, Falkow S. Identification of the uncultured basillus of Whipple's disease. *N Eng J Med* 1992; 327:293-301.
3. Lowsky R, Archer GL, Fyles G, Minden M, Curtis J, Messner H, Atkins H, Pattenon B, Willey BM, Mc Geer A. Diagnosis of Whipple's disease by molecular analysis of peripheral blood. *N Eng J Med* 1994; 331:1343.
4. Fantry GT, James SP. Whipple's disease. *Digestive Disease* 1995; 13:108-18.
5. Keinath RD, Merrell DE, Vliestra R, Dobbins WO III. Antibiotic treatment and relapse in Whipple's disease: Long-term follow-up of 88 patients. *Gastroenterology* 1985; 88:1867-73.
6. Shifrin HD. Whipple's Disease. In: Haubrich US, Schaffner F, Berk JE. eds. *Bockus Gastroenterology*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1995:1183-92.
7. Trier JS. Disease of intestinal absorption. In: Stein JIT, Hutton JJ, Kehler PO, Rourke RA, Reynolds HY, Samuels MA. eds. *Internal Medicine*. Missouri: Little, Brown, 1994:452-4.
8. Wechsler B, Fior R, Reix I, Cassou N, Phuc LH, Merle-Beral H, Ziza JM, Godeau P. Uveitis: Late complication of undiagnosed Whipple's disease. *Rev Med Interne* 1995; 16:687-90.
9. Dobbins WO III. Whipple's Disease. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 4th ed. New York: Churchill-Livingstone, 1995:1030-1.
10. Söyletir G. Whipple hastalığı. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996:1014.
11. Flax B, Van Ness MM. Whipple's Disease. In: Van Ness MM, Chobanian SJ. eds. *Manuel of clinical problems in gastroenterology*. 2th ed. Boston: Little, Brown, 1994:110-2.
12. Dobbins WO III. HLA antigens in Whipple's disease. *Arthritis Rheumatology* 1987; 30:102-5.
13. Adler CH, Galetta SL. Oculo-facial-skeletal myorhythmia in Whipple's disease: Treatment with ceftriaxone. *Ann Internal Med* 1990; 112:467-1.

14. Ortiz Cansado A, Marquez Velazquez L, Maeia Boterjara E, Marin Antuncz A, **Cordero** Torres R, **Solana** Lara M, Saenz de Santamaria J. Male with sudden-onset demantia associated with long lasting diarrhea as manifestations of Whipple's disease. *Gastroenterol Hepatol* 1995; 18:369-71.
15. Southern F, Moscicki RA, Magro C. Lymphedema. Lymphocytic myocarditis, and sarcoid-like granulomatosis. *JAMA* 1989; 261:1460-70.
16. Kelly CA, Egan M, Rawlinson J. Whipple's disease presenting with lung involment. *Thorax* 1996; 51:343-5.
17. Guilera M, Rodriguez de Castro E, Sole J, Rezola J, Benet JM, Matos M, Ruperes P. Abdominal pseudotumor and Whipple's disease. *Gastroenterol Hepatol* 1996; 5:247-9.
18. Carnavale V, Minisola S, Romagnoli E, Rosso R, Marcheggiano A, Iannoni C, Mazzuoli G. Case report: Reverse of decreased bone mass by antibiotic treatment in a patient with Whipple's disease. *Am J Med Sci* 1996; 311:145-7.
19. Fleming JL, Wicsner RH, Shorter RG. Whipple's disease: Clinical, biochemical, and histopathologic features and treatment in 29 patients. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:539-51.
20. Geobes K, Ectors N, Heidbuchel H, Rutgeerts P, Desmet V, Vantrappen G. Whipple's disease: Endoscopic aspects before and after therapy. *Gastrointest Endosc* 1990; 36:247-52.
21. Dobbins WO III, Klipstein FA. Chronic infections of the small intestine. In: Yamada T, Alpers DH, Owyang C, Powell DW, Silverstein FE, eds. *Textbook of Gastroenterology*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1991:1476-82.
22. Bowles KM, Muller AF, Ilesley IC. Case Report: A 35-year-old with swollen knees who had recurrent fever and pericarditis, then diarrhoea before getting better. *Lancet* 1996; 348:1356.
23. Dobbins WO III. The diagnosis of Whipple's disease. *N Engl J Med* 1995; 332:390.
24. Rickman LS, Freeman WR, Green WR, et al. Uveitis Caused by *Tropheryma Whippelii* (Whipple's bacillus). *N Engl J Med* 1995; 332:363.