

WHIPPLE HASTALIĞI

Sedat Doğan*

Erdem Alptuna**

Nihat Sipahi***

Bu hastalığı ilk defa Türkiye'den gelen bir hastada George Hoyt Whipple tanımlamıştır (14). İnce barsak otopsi örneklerinde aşırı yağ birikimi olduğunu gözleyen Whipple bu durumu «İntestinal Lipodistrofi» adıyla yeni bir hastalık olarak tanımlamıştır. Daha sonraları hastalığın ne sadece ince barsaklarda oturduğu ve ne de yağ metabolizması bozukluğuna bağlı olmadığı anlaşılmıştır (11). Dolayısıyla, intestinal lipodistrofi gibi isimlerin terkedilerek sadece Whipple hastalığı teriminin kullanılması daha yerinde olacaktır.

İnce barsak biyopsi tekniğinin uygulanmaya başlaması, PAS boyasının ortaya çıkarılması ve elektron mikroskopisinin keşfi ile bu hastalıkta bir çok ileri adımlar atılmıştır. 1960 larda çomak şeklindeki basilin varlığı gösterilmiştir (4). Hasta sayısı artmış, 1957 yılına kadar 61 adet olduğu bildirilen hasta sayısı 1960 da 88 olmuş ve sonra 100 leri geçmiştir (7,13). En nihayet, antibiyotiklerin de bulunması ile hastalığın zannedildiği kadar fatal olmadığı ortaya çıkmıştır (9).

ETYOLOJİ

Hastalığın kesin nedeni tartışmalıdır. Bununla beraber elektron mikroskopik ve sitokimyasal çalışmalar hastalığın nedeninin bakteriyolojik veya immünolojik olabileceği izlenimini vermektedir. Lamina propria, makrofajlar içinde ve dışında bulunan cisimciklerin PAS pozitif reaksiyon verdiğinin anlaşılmasından sonra hastalığa uzun süre PAS pozitif partiküllü hastalık denildi (1). Daha sonra bu parçacıkların bakteri oldukları iddia edildi (4,13). Bakteriyolojik görüşe katılmayanlar ise, hücrezel immünite testlerindeki bozukluğa dayanarak, hastalığın aşırı bir duyarlılık sonucu geliştiğini ileri sürmektedirler (1,10).

Hastalığın bulaşıcı olmaması, antibiyotik tedavisine ara verildiğinde nüks etmesi ve doku kültürlerinde bakteri üretilmemesi bakteriyolojik etyolojinin aleyhine-

* A. Ü. Tıp Fak. Gastroenteroloji Kliniği Asistanı

** A. Ü. Tıp Fak. Gastroenteroloji Doçenti

*** A. Ü. Tıp Fak. Gastroenteroloji Kliniği Profesörü

dir. Buna karşın, mikroskopta parçacıkların bakterilere benzemesi ve antibiyotiklere cevap alınması, hastalığın bakteriyolojik olabileceğini düşündürmektedir.

Hastalık nedeninin bakteriyolojik olduğunu kabul edenler hangi cins bakterinin itham edileceğini tartışmaktadırlar. *Corynobakterium renale*, *corynobakterium anaerobium*, *corynobakterium acnes*, atipik alfa streptokoklar ve *hemofilus* grubu en sık itham edilenlerdendir (2,3).

KLİNİK

Hastalık erkeklerde sıktır. Erkek/kadın oranı 4/1 olarak bulunmuştur. Hastaların yaşlarının dekadlara göre dağılımı Tablo : I de sunulmuştur.

Tablo : I

232 Hastanın yaşlarının dekadlara göre dağılımı

Yaş Grubu	Hasta Sayısı	%
0 - 9	1	0.4
10 - 19	4	1.7
20 - 29	10	4.3
30 - 39	37	16.2
40 - 49	80	35.0
50 - 59	58	25.0
60 - 69	39	17.0
70 - 79	1	0.4

Hastaların belli başlı şikâyetleri ishal, karın ağrısı, gezici eklem ağrıları ve kilo kaybıdır. Bu belirtiler Whipple hastalığının dört ana belirtisini yapar. 232 Whipple'lı hastada dört ana belirtinin yüzde olarak dağılımı Tablo : II de sunulmuştur.

Tablo : II

232 Hastada ana belirtilerin yüzde olarak dağılımı

Kilo Kaybı	% 96
İshal	% 80
Eklem Ağrısı	% 70
Abdominal Ağrı	% 64

Hastalığın seyri genellikle kroniktir. Yukarıdaki şikâyetlerin oluşması için genellikle seneler gerekir. Bununla beraber akut olarak başlayan hastalar da bildirilmiştir. Kronik olarak seyreden bir hastada zayıflamanın yanısıra uzun ve kısa süreli ishal belirtileri bulunur. Bu ishaller gezici mafsalları ile beraberdir. Akut başlayan durumlarda gezici eklem ağrılarının bulunmadığı bildirilmiştir. Bu hastalarda ishal ve karın ağrıları ön plandadır.

İshal esnasında defekasyon adedi 5-10 arasındadır. Nadiren 40 defa tualete gidenler bildirilmiştir. Feçesde 24 saatlik yağ miktarı genellikle 10-20 gm. arasında değişmektedir. Dolayısıyla belirgin bir steatore bulunur. Bununla beraber steatoresiz ishaller de bildirilmiştir. Hastalığın ileri devresindeki ishaller ise daima steatore ile birlikte dir. Antibiyotikler ile hastalığın seyri değişmezse, hastanın ölümlüne kadar steatore ve diğer şikâyetler aynen devam eder ve bunlara malabsorpsiyon sendromunun belirtileri ilave olur (7,13).

Hastalarda ailevi bir ilişki saptanmamıştır.

Fizik muayenede karakteristik bir bulgu yoktur. Zayıf bir hasta söz konusudur. Bu hastada hipotansiyon, periferik lenfadenopati, hiperpigmentasyon, glossitis, ateş bulunabilir. Karında hassasiyet ve nadiren kitle ile splenomegali yanısıra asit de bulunabilir. Fizik muayene bulguları ve bunların rastlanma sıklıkları Tablo : III de sunulmuştur. İlerlemiş hastalıkta malabsorpsiyon sendromunun fizik muayene bulguları, ödem ve deri belirtileri tabloya ilave olur (13).

Tablo : III

232 Hastada fizik bulgular ve bunların yüzde olarak dağılımı

Bulgu	Hasta Sayısı	%
Hipotansiyon	140	85
Karında hassasiyet	124	52
Lenfadenopati	111	46
Pigmentasyon	103	43
Ateş	85	35
Ödem	73	30
Karında kitle	51	21
Glossit	37	15
Asit	26	11
Splenomegali	14	6

Whipple hastalığının barsak dışı organ lokalizasyonunda belirtiler farklı ve hasta olan organa özgüdür. Hastalığın barsak dışında en sık lokalize olduğu organ kalptir. Endokarditis ve valvül lezyonlarına neden olur. Kalpten sonra en sık karaciğer, dalak, kemikler, akciğerler, santral sinir sistemi, böbrekler ve endokrin bezlere yerleşir.

LABORATUVAR BULGULARI

Alışılabilen kan tetkiklerinde lökositoz, hipokrom anemi ve sedim yüksekliği bulunur. Formülde aneminin dışında bir özellik yoktur. İdrar bulguları normaldir. Feçes tetkiklerinde gizli kan nadiren bulunur, steatore vardır. Feçes kültürlerinden spesifik bir bakteri izole edilememiştir.

Kanın biyokimyasal tetkikinde ASO yüksek bulunabilir. L-E hücresi negatiftir. Glukoz tolerans eğrisi nadiren basıktır. Shilling testi, d-xylose, I^{131} le işaretlenmiş triolein testleri genellikle patolojiktir. Kolesterol seviyesi düşük, protrombin zamanı uzamış olabilir. Elektrolit ve vitaminlerin malabsorpsiyonuna bağlı belirtiler ve sonuçlar alınabilir. Protein elektroforezinde hipoalbuminemi bulunur, beta yükselebilir gamma ise normal veya artmıştır.

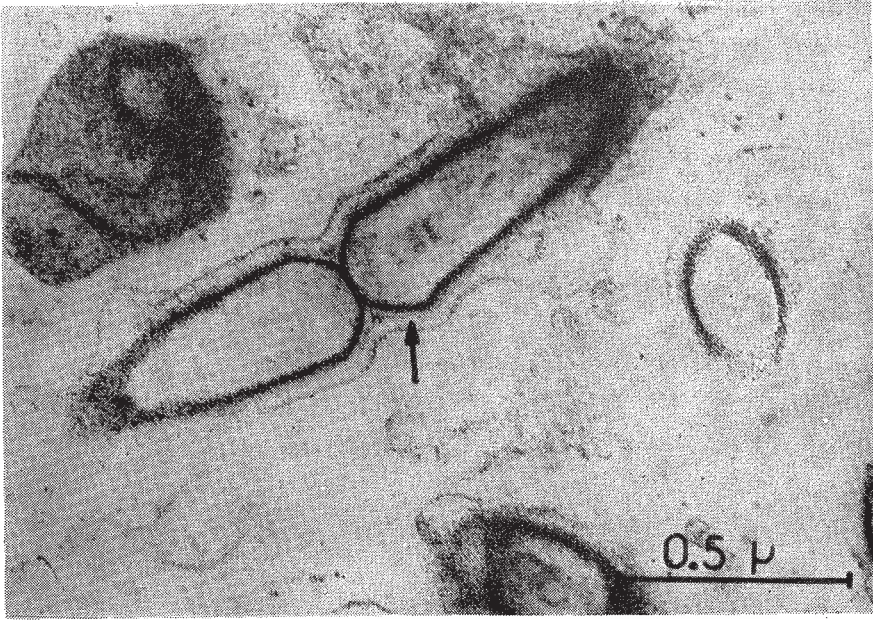
Bu hastaların humoral immün sistemleri normaldir. IgG, IgA, IgM ve serum kompleman değerleri hafifçe yüksek olup antibiotik tedavisi sonucu normale dönerler. İntestinal sekresyonlarda IgA ve sekretuar IgA mevcuttur. Gecikmiş tipde hipersensitivitenin hastalığın hem aktif döneminde hem de aktivitenin durmasından 16 sene sonraya kadar bozuk olarak kaldığı gözlenmiştir (5,8). Bu durum in vivo lenfosit fonksiyonlarındaki bozukluğa bağlanmıştır.

Bu bulgular hücrel immünitedeki bozukluğun bakteriyel invazyona veya proliferasyona predispozan bir faktör olduğu izlenimini vermektedir (2).

Radyolojik incelemede bulgular spesifik değildir. 70 Whipple olgusunu içeren bir seride dilatasyon, barsak duvarının kalınlaşması ve barsak kıvrımlarının kabalaşması saptanmıştır. Eklem grafilerinde demineralizasyon ve eklem mesafesinin daralması göze çarpar. Lenfanjiografide mezanter lenf bezlerinde büyüme ve tesbih dizilişi saptanır (2,13).

Hastalığı yapan partiküller (bakteriler) elektron mikroskopta çomak şeklinde, iki uç kısmı gövdeye nazaran biraz daha sivri olarak görülürler. Bunların uzunluğu 1.20-1.50 mikron, genişlikleri 0.20-0.30 mikrondur. Dış membranı 25-30 A° kalınlığındadır ve sitoplazmayı tamamen sarar. Bunun altında içe doğru 35-40 A° kalınlığında bir homojen bölge vardır, bu bölge 250 A° kalınlığındaki homojen kabuktan ayrılır. Membran PAS'a karşı affinite gösterir. Resim : I. Bakteri üretmek

ve saf olarak elde etmek için yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. İnce barsak mukozası ve mezenter lenf bezi kültürlerinde araştırmacıların bir kısmı bakteri üretememişlerdir. Diğerleri ise birbirini tutmayan ve morfolojik farklılıklar gösteren mikroorganizmalar elde etmişlerdir. Kültürde tesbit edilen en yakın benzerlikteki mikroorganizmalar dahi in situ'dakilerden hacim olarak büyüktür. Farklı sonuçların görülmesi ince barsaklardaki kontaminasyondan dolayı olabilir. Besiyerlerinde üretilen bakteri kolonileri toplu iğne başı büyüklüğünde ve portakal rengindedir (13).



Resim 1

Bu bakteriler nitratları nitritlere redükte eder, az miktarda indol oluşturur, glikozu, galaktozu, laktozu, maltozu, amidonu ve gliserini fermente eder, buyyon kültürünü az bulandırır ve bütün dibinde ince bir tabaka oluştururlar.

İnce barsak biyopsisi tanı için en gerekli yöntemdir. En iyi biyopsi yerinin duodeno-jejunal bileşke olduğu ileri sürülmüştür (6). Histolojik görünüm bu hastalık için tipiktir. Mikrovillüsler normalden kısa ve kalındır. Mukozanın sadece epitel hücreleri hastalığa iştirak etmez. Hücrelerarası mesafe bilhassa dip kısma doğru artmıştır ve buralarda bakteriler bulunabilir. Bazal membranda yer yer kopmalar vardır. En önemli değişiklikler lamina propriadadır. Bu kısımda bakteriler makrofajların içinde ve substansia fundamentalisde dağınık veya toplu bir halde bulunurlar. Toplu bulunduğu alanlar daha çok vakuoller ve elektron dens cisimcik-

lerdir. Az sayıda bakteriler makrofajların psödopotlarında ve endoplazmik retikülümünde de bulunur. Submukozaya doğru ilerledikçe bakterilerin sayısı ve PAS boyanmalarındaki konsantrasyonları azalır. Bu iki yerleşme merkezi dışında, bakteriler kapiller lümende, endotellerinde ve lenfatik endotelde de bulunabilirler. Bunun dışında lamina propriadaki makrofajların içinde geniş yağ vaküolleri ve lakteallerdeki genişlemeler de göze çarpar. Bakteriler nerede yerleşmiş olurlarsa olsunlar devamlı bir yıkım ve rejenerasyon durumundadırlar. Bakteri yıkımı bakterilerin şişmesi ile başlar ve sonra hücre parçalanır. Bunun sonucu hücre membranı artıkları bir araya gelerek Sieracki cisimciklerini oluşturur (3,11,12). (Resim : 2).



Resim 2

Bakteriler ayrıca mezenter lenf bezlerinde, rektal mukozada, safra kesesi duvarlarında, endokartta, karaciğer ve dalakta, böbrekte de bulunur fakat buralardaki sayıları ince barsağa nazaran azdır.

TANI

Uzun süre artriti olan ve daha sonraları ishal olsun olmasın kilo kaybeden şahıslarda Whipple hastalığı düşünülmelidir. Fizik muayene ve alışlagelmiş laboratuvar muayenelerinin değeri pek azdır. Feçesde yağ tayini ve ince barsakların radyolojik muayenesi önemlidir. Kesin tanı ise histolojik olarak konur ve bunun için

peroral ince barsak biyopsisi gereklidir. Şişmiş villüslerin içinde makrofajların ve PAS pozitif materyalin görülmesi gerekir (10). Lenf nodülleri ve rektum mukozasında normalde PAS pozitif materyel var olabileceğinden bu tetkiklerin değeri yoktur ve ayrıca bu dokuların biyopsilerinin menfi olması Whipple hastalığını ekarte ettirmez (2).

Hastalığın ayırıcı tanısında artiritis yapan nedenler ve sebebi bilinmeyen ateşler düşünülmelidir. Bunun yanısıra Whipple hastalığı Çölyak-sprue gibi malabsorpsiyon yapan hastalıklar ile ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

TEDAVİ

1907 yılından steroidlerin kullanılmağa başlandığı 1950 yılına kadar ne gibi bir tedavinin uygulandığı bilinmiyor. Bilinen, tanıların post-mortem olarak konulmuş olmasıdır. 1950-60 yılları arasında şteroidler kullanılmış ve fakat istenilen sonuç elde edilememiştir. Yapılan disk antibiyogramlarında bakterilerin streptomisin, penicilline, kanamycine, neomycine, chlortetracycline, nibiol, eritromycine ve oleanomycine duyarlı oldukları anlaşılmıştır. Bugün için en çok chlortetracycline kullanılmaktadır.

Şu şekilde bir tedavi uygulanması yerinde olur. Hastaya 14 gün müsterek olarak penicilline G 1.200.000 Ü/gün ve Streptomycine 1 Gm/gün İM yolla verilir. Bunu 12 ay süreli olarak 1 Gm/gün'lük dozda tetracycline kürü takip etmelidir (2).

Ancak klinik ve histolojik iyileşmeye rağmen antibiyotiklerin kesilmesinden sonra hastalığın nüks etmesi çözümlenmemiş bir sorundur. Bazıları nüksü ilaç dozunun ve müddetinin az olmasına bağlarlar. Ancak tedavi müddetinin uzatılması ve dozun arttırılması soruna çözüm getirmiş değildir. Nükslere rağmen, araya başka bir hastalık girmemiş ise, bugün malabsorpsiyondan ölümü beklenen sonuç değildir.

PROGNOZ

Antibiyotik tedavisinin uygulanmasından önce daima fatal olan hastalığın prognozu bugün için iyidir. Antibiyotiklerin kesilmesinden sonra hastalar izlenmelidir. Belirtilerin başlamasıyla kürler tekrarlanır. Hastaların muayyen aralıklarda ince barsak biyopsileri ile takibi tavsiye edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Black-Schaffer, B, The tinctorial demonstration of a glycoprotein in Whipple's disease Proc Soc Exp Biol Med 72 : 225, 1949
2. Bockus HL, Gastroenterology. WB Saunders Comp. Philadelphia. Chap. 71, 1976
3. Caroli J, Julien C, Eleve J : Troiscas de maladie de Whipple. Remarques, cliniques, biologiques, histologiques et therapeutiques, Sem Hop Paris 39 : 1457, 1963
4. Chears WC, Ashworth CT : Electron microscopic study of the intestinal mucosa in Whipple's disease, Gastroenterology 41 : 129, 1961
5. Grole A, Valberg VS, Simon JB : Immunological defect in Whipple's disease, Gastroenterology 63 : 943, 1972
6. Hargrove MD ve ark : Intestinal lipodystrophy without diarrhea JAMA 173 : 1125, 1960
7. Maizel H, Ruffin JM, Dobbin WO : Whipple's Disease : A review of 19 patients from one hospital and a review of literature since 1950, Medicine 49 : 175, 1970
8. Maxwell JD, Ferguson A, McCay AM : Lymphocytes in Whipple's Disease, Gastroenterology 63 : 6, 1972
9. Paulley JW : A case of Whipple's Disease (intestinal lipodystrophy), Gastroenterology 22 : 128, 1952
10. Sarles H, ve ark : Sur un cas de maladie de Whipple. Etude bacteriologique Path Biol (Paris) 18 : 129, 1970
11. Sieracki JC, Fine G : Whipple's Disease : Observations on systemic involvement, Arch Path 66 : 464, 1958
12. Sleisenger MH, Fordtran JS : Gastrointestinal Disease. WB Saunders Philadelphia Second Ed. Chap : 64, 1978
13. Whipple GH : A hitherto undescribed disease characterised anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissue Bull John Hopkins Hosp 18 : 382, 1907