



## Whipple hastalığı ve multiple myelom birlikteliği: Nadir bir olgu sunumu

Coexistence of Whipple's disease and multiple myeloma: A rare case report

✉ Azar ABIYEV<sup>1</sup>, ✉ Harun KÜÇÜK<sup>1</sup>, ✉ Beyza Hilal KINDAN<sup>2</sup>,  
✉ Kübra ÇALIŞKAN GÜNEŞ<sup>3</sup>, ✉ Ayşe DURSUN<sup>3</sup>, ✉ İbrahim DOĞAN<sup>1</sup>,  
✉ Tarkan KARAKAN<sup>1</sup>

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, <sup>2</sup>İç Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>3</sup>Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

Whipple hastalığı, ağırlıklı olarak gastrointestinal sistemi etkilemekle birlikte birçok sistemi tutabilen, nadir görülen enfeksiyöz bir hastalıktır. Whipple hastalığının immünyosupresyon ile ilişkili olduğu düşünülse de, bu konuda net bir bilgi yoktur. Aynı zamanda hematolojik malignitelerde Whipple hastalığının görüldüğüne dair herhangi bir vaka rapor edilmemiştir. Whipple hastalığı ve multiple myelomun birlikte görüldüğü nadir bir vakadan bahsedeceğiz.

**Anahtar kelimeler:** Malabsorbsiyon sendromu, Whipple hastalığı, multiple myelom

Whipple's disease is a rare infectious disease that predominantly affects the gastrointestinal tract, but can involve many systems. Although Whipple's disease is thought to be associated with immunosuppression, there is no clear information on this subject. Also, no cases of Whipple's disease have been reported in hematological malignancies. We will talk about a rare case where Whipple's disease and multiple myeloma are seen together.

**Key words:** Malabsorption syndrome, Whipple disease, multiple myeloma

### GİRİŞ

Whipple hastalığı (WH), gram pozitif bir bakteri olan *Tropheryma whipplei* (*T. whipplei*) neden olduğu kronik enfeksiyöz bir hastalıktır. Bu hastalık ilk kez 1907 yılında fizyoloji alanında ilk Amerikan Nobel Ödülü sahibi Dr. George Hoyt Whipple tarafından tanımlansa da, hastalığın etkeni olan *T. whipplei*'nin ilk başarılı kültürü yaklaşık bir asır sonra, 2000 yılında gerçekleştirilmiştir (1). WH gastrointestinal sistemde emilim bozukluğu yapmakla birlikte, aynı zamanda kardiyovasküler, merkezi sinir sistemi ve kas-iskelet sistemi gibi diğer sistemleri de etkiler (2). WH nadir görülür ve literatürde sadece vaka raporları bulunmaktadır.

Bu yazıda, WH ve multiple myelomun (MM) birlikte görüldüğü ve tedavi sonrası dramatik iyileşmenin olduğu nadir bir olgudan bahsedeceğiz.

### OLGU SUNUMU

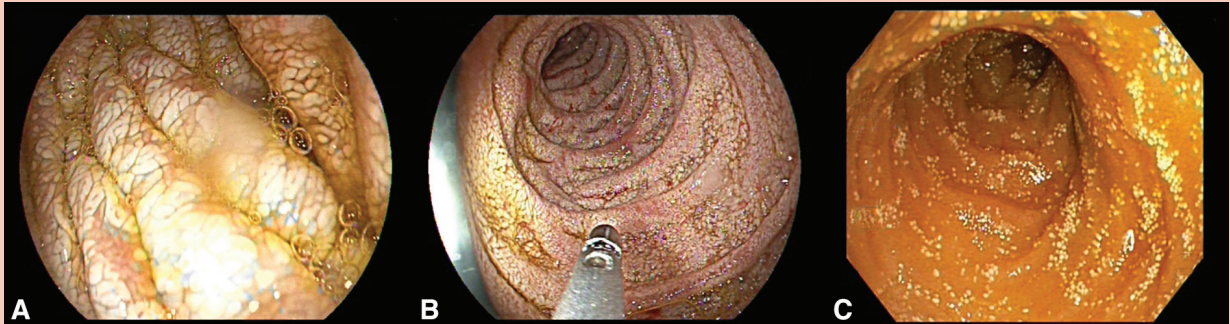
Otuz altı yaşında kadın hasta son 2 aydır olan karın ağrısı, karında şişlik, bel ağrısı, ishal ve kilo kaybı nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hastanın ishali 2 aydır, günde 7-8 kez, bol miktarda ve sulu karakterdedi. Sol alt kadranda, yemekle artan ve gaz çıkarmakla rahatlayan karın ağrısı mevcuttu. Bel ağrısı ve halsizlik nedeniyle günlük aktivitesi kısıtlanmıştı. Karında şişkinliği son 1 ayda tedrici

olarak gelişmişti. Hastanın 3-4 yıldır olan kas-eklem ağrıları nedeniyle fibromiyalji düşünülmüştü, ancak düzenli ilaç kullanmıyordu. 8 ay önce laparoskopik kolesistektomi yapılmış ve sonrasında intra-abdominal enfeksiyon nedeniyle 1 hafta hastanede yatmıştı.

Fizik muayenede vital bulgular normaldi, hasta kaşektik görünümdeydi, karında distansiyon ve tüm kadranda hafif hassasiyet mevcuttu, defans ve rebound bulgusu yoktu. Kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve nörolojik muayenesinde patoloji saptanmadı. Hastanın boyu 165 cm, kilosu 38 kg, vücut kitle endeksi 14.4 kg/m<sup>2</sup> idi. Hastanın kan tetkiklerinde lökosit 10.6 x10<sup>3</sup>/uL (4.4 - 12.6), hemoglobin 9.4 g/dl (12-14.6), ortalama eritrosit hacmi 83 fL (82 - 98), trombosit 328 x10<sup>3</sup>/uL (173 - 390), glukoz 95 mg/dL (74 - 100), kan üre azotu 24.88 mg/dL (7.94 - 20), kreatinin 0.4 mg/dL (0.51 - 0.95), ürik asit 7.1 mg/dL (2.6 - 6), total protein 6.6 g/dL (6.6 - 8.3), albümin 1.8 g/dL (3.5 - 5.2), C reaktif protein (CRP) düzeyi 11 mg/L (0 - 5), eritrosit sedimentasyon hızı 76 mm/st (0 - 15), protrombin zamamı (INR) düzeyi 2 (0.8 - 1.2) olarak bulundu. Hastanın elektrolit düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri ve viral hepatit markerları normaldi. Tam idrar tetkikinde 2+ proteinüri saptandı. Gayta mikroskopik incelemesinde patoloji görülmedi. Yapılan asit örneklemeinde hücre sayısı düşüktü, serum asit

albümin gradiyenti 1 olarak bulundu. Abdomen ultrasonografi incelemesinde patoloji saptanmadı. Hastada kronik ishal, kilo kaybı, hipoalbümine mi ve asit olduğu için ön planda malabsorbsiyon sendromları düşünülerek etiyoloji araştırılması ve tedavi açısından servise yatırıldı.

Hastanın kalori ihtiyacı hesaplanarak enteral ve parenteral beslenme başlandı. Hastada bakılan çölyak markerları negatif saptandı. Muhtemel emilim bozukluğunun altında yatan nedenlerinin araştırılması açısından özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) ve kolonoskopi yapıldı. ÖGD'de duodenum mukozası sedef renginde izlendi, villuslar atrofik görünümde ve duodenal foldlar normaldi, biyopsiler alındı (Resim 1). Kolonoskopide terminal ileum mukozasında yer-yer beyaz renkli depozitler görüldü, kolon mukozası ödemliydi, biyopsiler alındı (Resim 1). Duodenumdan ve ileumdan alınan biyopsi incelemelerinde villuslarda yer yer kabalaşma izlenmiş olup lamina propriada immünohistokimyasal olarak CD68 pozitif ve periyodik asit-Schiff (PAS) pozitif köpüksü makrofajların infiltrasyonu saptandı, Kongo kırmızısı ile amiloid depolanması görülmedi (Resim 2). Hastada Whipple hastalığı düşünülerek doksisisiklin 100 mg 2x1 ve hidroksiklorokin 200 mg 3x1 başlandı. Tedavinin 3. gününde hastanın karın ağrısı azaldı ve dışkılama sayısı 2-3/gün'e kadar geriledi. Hastanın kontrol idrar tetkikinde de proteinürinin



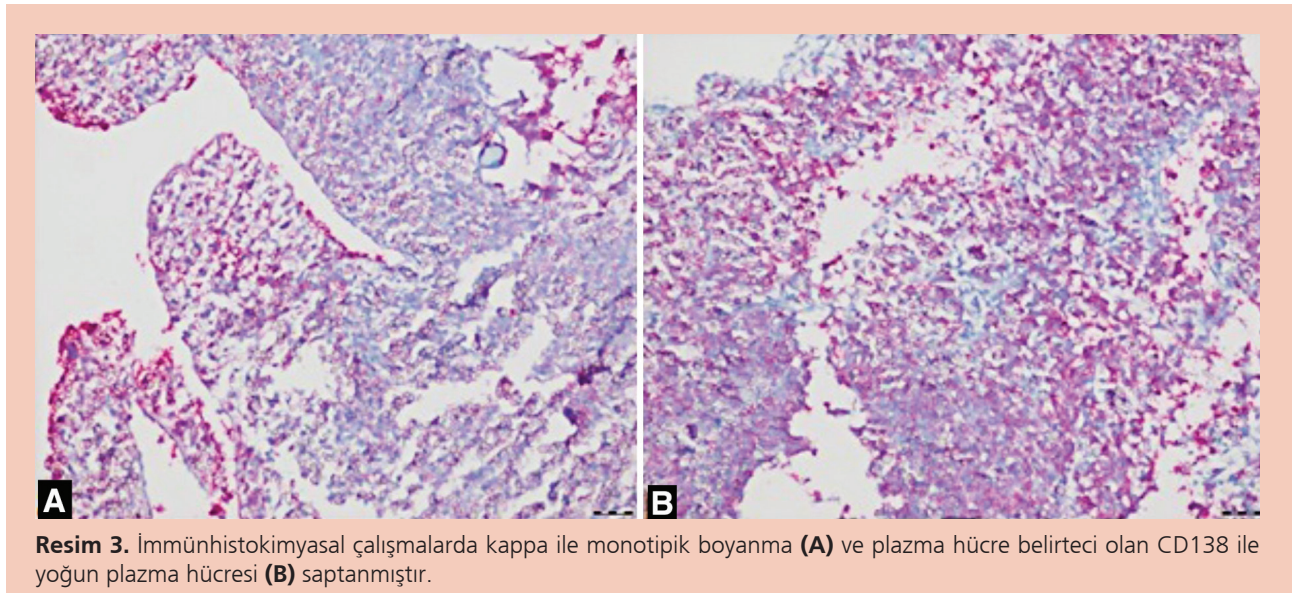
**Resim 1.** Duodenumda mukoza sedef renginde, villuslar atrofik görünümde, yaygın beyaz renkli depozitler mevcut, duodenal foldlar normal (A, B), ileumda yer-yer beyaz renkli depozitler mevcut (C).

devam etmesi üzerine 24 saatlik idrarda protein miktarı hesaplandı ve 1.5 g/gün olarak saptandı. Proteinüri etyolojisine yönelik bakılan antinükleer antikor (ANA), anti-çift sarmallı DNA antikorları (anti-dsDNA), anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ve anti-glomerüler bazal membran antikor (anti-GBM) gibi antikorlar negatif saptandı. Hastanın bel ağrısı, eşlik eden anemisi ve tetkiklerinde albümin/globülin oranında ters dönmesi ol-

duğu için multiple myelom ön tanısıyla tetkikleri yapıldı. Serum protein elektroforezinde gama globülin 37.32% (11.5 – 18.6), serum immünfiksasyon elektroforezinde serbest kappa hafif zincir > 165 mg/L (3.3 – 19.4) olarak bulundu. Bunun üzerine hastaya kemik iliği biyopsisi yapıldı ve plazma hücresi oranı %80 saptandı (Resim3). Hastaya multiple myelom tanısı konularak hematoloji kliniğine devredildi.



**Resim 2.** Duodenum mukozasında lamina propriayı infiltre eden köpüksü makrofajlar; H&E (A), köpüksü makrofajların sitoplazmasında PAS pozitif granüler boyanma; DPAS (B).



**Resim 3.** İmmünohistokimyasal çalışmalarda kapp ile monotipik boyanma (A) ve plazma hücre belirteci olan CD138 ile yoğun plazma hücresi (B) saptanmıştır.

Hematoloji kliniğinde yattığı sürece hastaya daratumumab tedavisi verildi ve ardından otolog kök hücre nakli yapıldı. Hastanın doksisisiklin/hidroksiklorokin tedavisi 1 ay sonra trimetoprim/sulfometoksazol (TMP-SMX) 160 mg/800 mg PO 2x1 olarak değiştirildi ve 1 yıla tamamlandı. Hasta Whipple hastalığı ve multiple myelom açısından 1 yıldır remisyonda takip edilmektedir. Olgu sunumuyla ilgili olarak aileden yazılı onam alınmıştır.

## TARTIŞMA

*T. whipplei*, 19 yaşına kadar kırsal bir ortamda yaşayan ve atık su veya kanalizasyon ile sık sık temas eden bireylerin dışkı kültürlerinde oldukça yaygın olan, her yerde bulunan bir bakteridir. WH'nin insidansına ilişkin veriler hala bilimsel kanıttan yoksundur. Batı İsviçre ve Almanya'da yapılan daha önceki çalışmalarda, yılda yaklaşık olarak milyonda bir WH insidansı tahmin edilmiştir (3). Nadir görülmesi, sağlıklı bireylerin dışkı ve tükürük örneklerinde *T. whipplei*'nin izole edilmesi ve WH'nin sinsi bir seyir izlemesi nedeniyle prevalansının kesin olarak tahmin edilmesi zordur (4). İtalya'nın kuzeybatı kesimiyle ilgili küçük bir çalışmada, WH'nin prevalansını 1 milyonda 3 olarak tahmin etmek mümkün olmuştur (5).

Hastalığın klasik tablosu dört ana belirti ile karakterize edilir: artralji, kilo kaybı, ishal ve karın ağrısı. Hastalık, 4 aydan 6 yıla kadar uzayabilen bir zaman aralığı ile iki farklı faza sahiptir. İlk faz, büyük eklemlerin gezici artriti veya artraljisi ile karakterizedir. İkinci aşama, katabolizmaya yol açar ve kronik ishal, kilo kaybı, karın ağrısı ve şişkinlik gibi gastrointestinal semptomları içerir; bu aşamada malabsorbsiyona bağlı k vitamini eksikliği görülebilir ve bu da protrombin zamanında uzamaya neden olarak alt gastrointestinal kanama ile sonuçlanabilir. Asit ise hipoalbuminemiye sekonderdir (5). Bizim hastamızda, 3-4 yıldır kas-eklem ağrıları mevcutmuş, ancak hastanın belirtilerinin fibromiyaljiye bağlı olabileceği düşü-

nülmüştü ve bazı dönemlerde non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar kullanmıştı. Başvuru anında hastalığın ikinci aşamasında olan hastada kronik ishal ve kilo kaybı gibi malabsorbsiyon belirtileri ve asit mevcuttu.

WH'lı hastaların çoğunda, gastrointestinal semptomlarının olup olmadığına bakılmaksızın, intestinal sistem tutulumu vardır. Bu nedenle klinik olarak WH şüphesi olan bir hastaya birincil tanı yaklaşımı ÖGD ile mukozal biyopsi olmalıdır. Yamalı lezyonları olan hastalarda örnekleme hatalarından kaçınmak için, ince bağırsağın mümkün olduğunca distal bölgelerinden çoklu (yaklaşık 5) biyopsi örnekleri alınmalıdır (3). Endoskopide WH'li hastaların çoğunda distal duodenum ve jejunum mukozası anormaldir. Hastaların yaklaşık dörtte üçünde beyazımsı-sarı plak benzeri yamalar gözlenir veya mukoza soluk sarı görünebilir. Bizim vakamızda olduğu gibi bazı vakalarda duodenumda, distal ileumda beyaz renkli lipid depozitleri ve villuslarda düzleşme görülebilir (6). Patolojide rutin hematoksilin-eozin ve PAS boyaları ile histolojik inceleme, genellikle tanıya ulaşmak için yeterlidir; ancak WH tanısı konurken PAS pozitif histolojik bulguların diğer yöntemlerle tamamlanması önerilir. Geleneksel olarak, elektron mikroskopu karakteristik boyut ve şekle sahip bakterileri göstererek bu amaç için kullanılmıştır, ancak şu anda polimerize zincir reaksiyonu tercih edilen doğrulayıcı testtir (3). Bizim vakamızda elektron mikroskopide duodenum ve ileumda lamina propria da immünohistokimyasal olarak CD68 pozitif ve PAS pozitif köpüksü makrofajların infiltrasyonu mevcuttu (Resim 2).

WH için optimal tedavi rejimi şu anda bilinmemektedir. Tek randomize kontrollü bir tedavi çalışmasında bildirilen genel olarak olumlu sonuçlara dayanarak, Alman kılavuzları seftriakson ile 2 haftalık bir indüksiyon fazını ve ardından en az 1 yıl süreyle oral TMP-SMX'i önermektedir. Buna karşılık, Fransız referans merkezinden

yazarlar, birincil tedavi şekli olarak doksisisiklin/ hidroksiklorokin ile 1 yıllık oral tedaviyi şiddetle tavsiye etmektedir, ancak doksisisiklin ile uzun süreli tedaviyi destekleyen az sayıda yayınlanmış vaka mevcuttur (3). Bizim vakamızda, doksisisiklin/ hidroksiklorokine yanıt alınan hastada tedaviye 1 ay devam edildi, sonrasında immünkompetan hastalarda fırsatçı enfeksiyon profilaksisinde de yer aldığı için TMP-SMX'e geçildi ve 1 yıl bu tedaviye devam edildi. Hastada WH açısından nüks gözlenmedi.

İmmün yanıt eksiklikleri ve bazı konakçı özelliklerinin WH gelişimi ile uyumlu olduğu görülmektedir (1). Bizim hastamızda da tanı anında mevcut olan MM'un sebep olduğu immün yanıt eksikliği sonucu WH gelişmiş olabilir. Ancak hastamızda kas-eklem şikayetlerinin 3-4 yıldır olması ve hastanın ikinci fazda prezente olması da hastalık ge-

lişimine MM zemininde olduğuna dair şüpheler oluşturmaktadır. Literatürü taradığımızda WH ve MM birlikteliğine ait bir vakaya rastlamadık. Hematolojik hastalık ilişkisi ile ilgili literatür taramasında ise remisyonda olan bir Whipple hastasında 6 yıl sonra non-Hodgkin lenfoma (NHL) geliştiği ile ilgili bir olgu mevcuttu (7).

Sonuç olarak bu sunumumuzda oldukça nadir bir hastalık olduğu bilinen Whipple hastalığı ile önemli bir hematolojik malignite olan multiple myelom hastalığının eşzamanlı tespiti ve her iki hastalığın da uygun tedavi ile başarılı bir şekilde takip edilmesini sunarak literatüre katkı sağlama-yı amaçladık.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. Ayrıca bu çalışmada herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's disease. N Engl J Med 2007;356:55-66.
2. Antunes C, Singhal M. Whipple Disease. [Updated 2021 Jul 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441937/>
3. Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management 11th edition. Philadelphia:Saunders, 2020. pp 1769-1778.
4. Lopes A, Santos AF, Alvarenga MJ, Mello E Silva A. Whipple's disease: a rare case of malabsorption. BMJ Case Rep. 2018;2018:bcr2017222955.
5. Biagi F, Balduzzi D, Delvino P, et al. Prevalence of Whipple's disease in north-western Italy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015;34:1347-8.
6. Melas N, Amin R, Gyllemark P, et al. Whipple's disease: the great masquerader-a high level of suspicion is the key to diagnosis. BMC Gastroenterol 2021;21:128.
7. Gruner U, Goesch P, Donner A, Peters U. Morbus Whipple und Non-Hodgkin-Lymphom [Whipple disease and non-Hodgkin lymphoma]. Z Gastroenterol 2001;39:305-9.