



Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani
Ambulatorio di Malattie Infettive e Tropicali e Malattie infettive Rare
UOC Malattie Infettive ad Elevata Intensità di Cura e Altamente Contagiose

Emanuele Nicastrì Angela Corpolongo - tel. 0655170393/232/237

emanuele.nicastrì@inmi.it; angela.corpolongo@inmi.it

Via Portuense 292, 00149 Roma Italia

MALATTIA DI WHIPPLE
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

a cura dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani

Versione 1 (aprile 2023)

1. Inquadramento della malattia	2
2. Strumenti per la diagnosi	3
3. Terapia	4
4. Controlli di salute	4
5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti	6
6. Collaborazioni del Centro con altri Centri nazionali e internazionali	7
7. Rapporti con le Associazioni	7

1. Inquadramento della malattia

La malattia di Whipple (MW), o lipodistrofia intestinale è una infezione cronica causata dal batterio (actinomicete) *Tropheryma whipplei*. Elemento caratteristico della malattia è l'accumulo di materiale lipidico e glicoproteico nella mucosa dell'intestino tenue e nel tessuto linfatico; per questo motivo, la MW è anche detta lipodistrofia intestinale.

Si tratta principalmente di una malattia di malassorbimento gastrointestinale ma può interessare più organi (sistemica), quali cuore, polmoni, occhi, pelle e, nei casi più gravi, anche il sistema nervoso centrale.

Sebbene *T. whipplei* sia un batterio ubiquitario, la MW si manifesta principalmente in individui adulti con età media alla diagnosi di circa 50 anni. Non si conoscono fattori ambientali o comportamentali associati alla MW.

La scoperta del batterio *T. whipplei* come responsabile della MW è relativamente recente e deriva dall'applicazione di tecniche di amplificazione genica ad ampio spettro (basata sui geni dell'rRNA 16S) su biopsie di pazienti affetti da MW, la cui coltivazione su sistemi cellulari in vitro è stata messa a punto solo nel 2000.

È una malattia rara con un'incidenza di circa 1 per 1.000.000 [1]. L'età media alla diagnosi è di 55 anni e l'85% dei pazienti sono uomini [2,3]. Si trova nelle acque reflue delle comunità rurali e viene trasmesso nelle feci e nella saliva [4]

La prevalenza è più elevata tra i lavoratori delle fognature e le popolazioni con scarsa igiene personale e individui a stretto contatto con pazienti o portatori cronici [5,6]. *T. whipplei* è stato trovato in biopsie duodenali, nelle feci, nella placca dentale di persone altrimenti sane (portatori asintomatici) [4-7].

In uno studio condotto negli Stati Uniti tra il 2012 e il 2017 la prevalenza complessiva della MW negli Stati Uniti è riportata essere 9,8 casi per 1 milione di persone, gli uomini e le donne ammalano con percentuali simili ed è più comune nei caucasici, nei non ispanici e nelle persone di età superiore ai 65 anni [8]

Riferimenti Bibliografici

[1] El-Abassi R, Soliman MY, Williams F, England JD. Whipple's disease. J Neurol Sci. 2017 Jun 15;377:197-206. doi: 10.1016/j.jns.2017.01.048. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28477696

[2] G.H. Whipple, A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fats and fatty acids in the intestinal mesenteric lymphatic tissues, Johns Hopkins Hosp. Bull. 17 (1907) 382–391.

[3] V. Moos, T. Schneider, Changing paradigms in Whipple's disease and infection with *Tropheryma whipplei*, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 30 (2011) 1151–1158.

[4] M. Schoniger-Hekele, D. Petermann, B. Weber, C. Muller, *Tropheryma whipplei* in the environment: survey of sewage plant. Influxes and sewage plant workers, Appl. Environ. Microbiol. 73 (2007) 2033–2035.

[5] A.K. Keita, P. Brouqui, S. Badiaga, S. Benkouiten, P. Ratmanov, D. Raoult, et al., *Tropheryma whipplei* prevalence strongly suggests human transmission in homeless shelters, Int. J. Infect. Dis. 17 (2013) 67–68.

[6] F. Fenollar, B. Amphoux, D. Raoult, A paradoxical *Tropheryma whipplei* western blot differentiates patients with Whipple's disease from asymptomatic carriers, Clin. Infect. Dis. 49 (2009) 717–723.

[7] Bosman C, Boldrini R, Borsetti G, Morelli S, Paglia MG, Visca P. Sicca syndrome associated with *Tropheryma whipplei* intestinal infection. J Clin Microbiol. 2002;40(8):3104-6.

[8] Elchert JA, Mansoor E, Abou-Saleh M, Cooper GS. Epidemiology of Whipple's Disease in the USA Between 2012 and 2017: A Population-Based National Study. Dig Dis Sci. 2019 May;64(5):1305-1311. doi: 10.1007/s10620-018-5393-9. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30488239; PMCID: PMC6499665.

2. Strumenti per la diagnosi

La diagnosi di MW è alquanto complessa ed è plausibile che la reale incidenza della malattia sia sottostimata, il percorso diagnostico proposto dall'INMI si avvale dal punto di vista clinico di un approccio multidisciplinare (gastroenterologo, neurologo, cardiologo) combinato con una serie di indagini istopatologiche e microbiologiche sui campioni bioptici:

- Endoscopia con biopsia della seconda parte del duodeno.
- Esame istopatologico con colorazioni appropriate
- Determinazione diretta del *T. whipplei* mediante isolamento diretto, PCR home-made specifica su campione bioptico a fresco o paraffinato, liquor o su feci

In caso di interessamento del sistema nervoso che include varie manifestazioni, le indagini previste sono:

- RMN cerebrale
- Esame del liquor per la ricerca eziologica

L'approccio diagnostico di laboratorio comporta un'indagine in tre fasi.

Prima Fase: viene effettuata presso la U.O.C. di Anatomia Patologica una approfondita indagine microscopica su campione bioptico intestinale, ove disponibile. Il reperto paraffinato viene trattato con enzimi specifici per idrolizzare il glicogeno intracellulare e quindi colorato con Acido Periodico-Reattivo di Schiff che mette in evidenza la presenza di polisaccaridi parietali batterici all'interno degli enterociti o dei macrofagi associati alla mucosa intestinale. L'osservazione viene effettuata in microscopia a trasmissione ottica.

Seconda Fase: indagine microscopica. Viene condotto esclusivamente su campioni PAS-positivi (anche se debolmente tali) utilizzando tecniche di microscopia elettronica a trasmissione. Sezioni ultrasottili dei campioni inclusi vengono fissati e contrastati con tecniche convenzionali ed analizzati presso il Servizio di Microscopia Elettronica dell'INMI.

Terza Fase: ricerca del DNA del microrganismo attraverso tecniche di amplificazione genica. Il DNA può essere estratto da vari materiali biologici quali feci, sangue/siero, liquido sinoviale, liquido cefalo-rachidiano [9] o altro, attraverso un sistema commerciale (colonnine Qiagen). Il DNA estratto viene utilizzato per una reazione di nested-PCR con primers specifici per *T. whipplei* secondo quanto descritto [10]. Il gene HLA viene utilizzato come controllo positivo interno. I prodotti di PCR sono analizzati mediante elettroforesi in gel d'agarosio. La presenza di un amplicone delle dimensioni predette in base al posizionamento dei primers nested è fortemente suggestiva di una positività a *T. whipplei*. Tuttavia, è nella prassi del laboratorio verificare la specificità dell'amplicone, in caso di ambiguità, mediante sequenziamento diretto dell'amplicone.

3. Terapia

La terapia consiste inizialmente nell'assunzione di doxiciclina 100mg ogni 12 ore + idrossiclorochina 200mg ogni 8 ore per 12 mesi seguita da doxiciclina per lungo tempo, poiché possono verificarsi recidive potenzialmente fatali. [1,2]

Potrebbe essere necessaria terapia steroidea in caso di complicità legata ad immuno-ricostituzione

Un regime alternativo è rappresentato da:

- ceftriaxone 2g ev per 14 giorni seguiti da Cotrimossazolo/trimetoprim (Bactrim F) 1cp ogni 12 ore per 1-2 anni. [3]

oppure

- meropenem 1g ogni 8 ore ev per 14 giorni seguito da doxiciclina 100mg ogni 12 ore + idrossiclorochina 200mg ogni 8 ore per almeno 1 anno [4]

Riferimenti bibliografici

[1] Fenollar F, Lagier JC, Raoult D. Tropheryma whipplei and Whipple's disease. J Infect. 2014 Aug;69(2):103-12. doi: 10.1016/j.jinf.2014.05.008. Epub 2014 May 28. PMID: 24877762.

[2] Lagier JC, Raoult D. Whipple's disease and Tropheryma whipplei infections: when to suspect them and how to diagnose and treat them. Curr Opin Infect Dis. 2018 Dec;31(6):463-470. doi: 10.1097/QCO.0000000000000489

[3] Dolmans RA, Boel CH, Lacle MM, Kusters JG. Clinical Manifestations, Treatment, and Diagnosis of Tropheryma whipplei Infections. Clin Microbiol Rev. 2017 Apr;30(2):529-555. doi: 10.1128/CMR.00033-16. PMID: 28298472; PMCID: PMC5355640.

[4] Marth T, Moos V, Müller C, Biagi F, Schneider T. Tropheryma whipplei infection and Whipple's disease. Lancet Infect Dis. 2016 Mar;16(3):e13-22. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00537-X. Epub 2016 Feb 6. PMID: 26856775

4. Controlli di salute

La diagnosi di caso sospetto, probabile o certo di MW ed il percorso diagnostico-clinico-terapeutico relativo sono conformi alle linee guida internazionali. La MW ha una presentazione clinica eterogenea e classicamente si manifesta con una sintomatologia sistemica e un decorso caratteristico [1]. Esordisce con uno stadio prodromico, tipicamente di tipo artralgico o artritico, generalmente intermittente e migrante, a carico delle grandi e piccole articolazioni. Il processo flogistico articolare, di norma, non esita in deformazioni e non si associa alla positività di autoanticorpi specifici. Questa fase prodromica, con durata media di 7-8 anni, è seguita da uno stadio sistemico, caratterizzato da diarrea, dolori addominali e calo ponderale.[2] Tale sintomatologia può presentarsi più precocemente nei pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva durante la fase prodromica. In questo stadio, inoltre, possono manifestarsi febbre, linfadenopatie, anemia, iperpigmentazione cutanea ed essere interessati organi quali cuore, polmoni, pelle, ossa e muscoli.[3,4]

Un coinvolgimento del SNC, presente nel 6-63% dei pazienti, può verificarsi in caso di diagnosi tardiva ed è il principale responsabile di una prognosi infausta. Le manifestazioni neurologiche sono estremamente eterogenee, nonostante la cefalea e i disturbi cognitivi rappresentino i sintomi più frequenti; l'oftalmoplegia sopranucleare progressiva o la mioaritmia oculo-facioscheletrica, sono invece considerati patognomonici.

Nel 50% dei pazienti, tuttavia, l'interessamento neurologico è asintomatico e può essere rilevato solo mediante l'esecuzione PCR per *T. Whipplei* su liquor.

Oltre alla sopradescritta forma di Whipple, definita classica, esistono anche due forme particolari di MW di cui sono stati descritti alcuni casi in letteratura: l'endocardite associata al TW [5-6] e il MW ad interessamento neurologico isolato [1]. L'endocardite associata a TW si manifesta senza un coinvolgimento di altri organi o apparati (17-55%) [7,8]. Il TW è uno degli agenti eziologici più frequentemente riscontrati nelle endocarditi con esame colturale negativo. In questi casi, i criteri di Duke per la diagnosi di endocardite spesso non vengono soddisfatti e la diagnosi si basa sull'analisi istologica o sulla PCR della valvola cardiaca espianata, più frequentemente la valvola aortica.

La MW a interessamento neurologico isolato, molto rara, ha una prognosi infausta se non diagnosticata precocemente. Può manifestarsi sia con lesioni cerebrali multiple, identificabili tramite TC o RMN e responsabili di segni e sintomi neurologici molto eterogenei, che con una singola lesione cerebrale con conseguenti deficit neurologici focali.[1,9]

La diagnosi si basa su:

Biopsia: viene effettuata tramite endoscopia con biopsia della mucosa duodenale/intestinale o biopsia linfonodale e con il successivo esame istologico; oltre ad individuare altre specifiche alterazioni della mucosa dell'intestino tenue o di altri tessuti, può essere rilevato in biopsie intestinali all'interno di macrofagi infetti attraverso la semplice colorazione PAS-diastasi, presentandosi come materiale di colore rosso scuro dovuto alla presenza di polisaccaridi parietali batterici. Se l'esame istologico non dovesse essere diagnostico, altri criteri sono i seguenti: PCR per *T. whipplei* pos o rilevamento dell' rRNA 16 S specifico del batterio, colorazione immunistoichimica con Ab anti *T. Whipplei*.

Esami microbiologici e analisi molecolari: Per la conferma definitiva è possibile il supporto di esami colturali, test genetici e specifiche analisi molecolari, tra cui la PCR (reazione a catena della polimerasi) su campioni di tessuto extraintestinale, come liquido cerebrospinale, linfonodi o liquido sinoviale. È importante sapere che *T. whippeli* diventa rapidamente negativo dopo l'inizio della terapia, il che può portare a falsi negativi poiché molti pazienti ricevono antibiotici prima di sottoporsi a test diagnostici approfonditi in questa condizione.[10]

Esami ematochimici: Altri risultati di laboratorio includono anemia nel 90% dei casi e risultati da malattie croniche, carenza di ferro e carenza di folati o vitamina B12. La neutrofilia è presente in un terzo dei pazienti. È comune una lieve linfocitopenia. Raramente si verificano eosinofilia e trombocitopenia. L'ipoalbuminemia è prevalente, mentre i livelli sierici di globulina sono normali. Il tempo di protrombina è prolungato. La steatorrea si verifica nel 93% dei casi.[11]

Riferimenti bibliografici

- [1] Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's disease. N Engl J Med. 2007; 365:55-66.
- [2] Puechal X. Whipple disease and arthritis. Curr Opin Rheumatol 2001;13:74-79
- [3] Gerard A, Sarrot-Reynaud F, Liozon E, et al. Neurologic presentation of Whipple disease: report of 12 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2002;81:443-457
- [4] Mahnel R, Kalt A, Ring S, Stallmach A, Strober W, Marth T. Immunosuppressive therapy in Whipple's disease patients is associated with the appearance of gastrointestinal manifestations. Am J Gastroenterol 2005;100:1167-1173
- [5] Gubler JG, Kuster M, Dutly F, et al. Whipple endocarditis without overt gastrointestinal disease: report of four cases. Ann Intern Med 1999;131:112-116
- [6] Lepidi H, Fenollar F, Dumler JS, et al. Cardiac valves in patients with Whipple endocarditis: microbiological, molecular, quantitative histologic, and immunohistochemical studies of 5 patients. J Infect Dis 2004;190:935-945
- [7] Durand DV, Lecomte C, Cathebras P, Rousset H, Godeau P. Whipple disease: clinical review of 52 cases. Medicine (Baltimore) 1997;76:170-184
- [8] Fenollar F, Lepidi H, Raoult D. Whipple's endocarditis: review of the literature and comparisons with Q fever, Bartonella infection, and blood culture-positive endocarditis. Clin Infect Dis 2001;33:1309-1316
- [9] Louis ED, Lynch T, Kaufmann P, Fahn S, Odel J. Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. Ann Neurol 1996;40:561-568
- [10] Von Herbay A, Ditton HJ, Maiwald M. Diagnostic application of a polymerase chain reaction assay for the Whipple's disease bacterium to intestinal biopsies. Gastroenterology. 1996; 110:1735-43.
- [11] Crews NR, Cawcutt KA, Pritt BS, Patel R, Virk A. Diagnostic Approach for Classic Compared With Localized Whipple Disease. Open Forum Infect Dis. 2018 Jul;5(7):ofy136

5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti

Il paziente con sospetto diagnostico di MW può accedere all' Ambulatorio per le Malattie Rare infettive/ Ambulatorio di malattie infettive e tropicale prenotando una visita di malattie infettive, specificando nell' impegnativa presso Ambulatorio Malattie rare /Ambulatorio di Medicina Tropicale tramite cup regionale telefonando al **069939** , tramite mail al servizio di prenotazione ambulatoriale urp@inmi.it, o presentandosi di persona alle casse del poliambulatorio situato nel Padiglione Di Raimondo in Via Portuense 292, dalle ore 8 alle ore 18 dal lunedì al venerdì o il sabato sino alle 12.

Normalmente il servizio viene erogato 3 volte a settimana nel pomeriggio dei giorni dispari a partire dalle hr 15. In occasione della prossimità delle ferie estive o delle vacanze pasquali e natalizie, il servizio che è integrato alla travel clinic, può essere erogato anche in altri 2 giorni addizionali nella mattina del martedì e giovedì.

La visita viene effettuata dal medico della UOC Malattie Infettive ad Elevata Intensità di Cura e Altamente Contagiose

Nel corso della **prima visita di un caso sospetto di MW** Il medico del servizio raccoglie la anamnesi, esegue l'esame obiettivo e prescrive gli esami ematici di natura sierologica e biomolecolare tramite PCR, già indicati in precedenza. In caso di sospetto/evidenza di coinvolgimento d'organo il medico del servizio potrà richiedere esami di immagine ad esempio ecografia, TC, e/o RMN, EGDS, rettocolonscopia con biopsia e/o visite specialistiche (gastroenterologica, reumatologica, cardiologica, neurologica).

Tutti gli esami richiesti sia quelli microbiologici che di immagine e istologici potranno essere erogati direttamente presso l'Istituto. In caso di necessità sarà cura del medico infettivologo predisporre un percorso di valutazione consulenziale collegiale e multidisciplinare, ad esempio con microbiologi, cardiologi, dermatologici, neurologi, psicologi o psichiatri. Alcune di queste professionalità, non presenti nell'Istituto sono richieste alla Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini con la quale l'Istituto Spallanzani ha rapporti convenzionali formali consolidati da decenni.

Dopo aver raccolto l'anamnesi ed aver eseguito l'esame obiettivo, il medico valuta il miglior setting ospedaliero per l'inizio del percorso diagnostico-clinico- terapeutico: regime ambulatoriale, Day hospital, o ricovero ordinario a seconda delle condizioni di stabilità clinica del paziente e degli accertamenti diagnostici da proporre.

Al paziente al termine della prima visita, se non sarà necessario un percorso in regime di ricovero ordinario o Day Hospital, verrà fornito un appuntamento per la **successiva visita di follow up** a circa 21 giorni per visionare i referti degli esami richiesti e confermare o no la diagnosi di MW.

Nel caso di **conferma di malattia di Whipple:**

- verrà programmato il ricovero in regime ordinario presso UOC Malattie Infettive ad Elevata Intensità di Cura Altamente Contagiose per iniziare la terapia specifica;
- verrà identificata la terapia antibiotica più adeguata alla fase clinica del paziente, alla sua anamnesi personale, in modo conforme alle indicazioni delle linee guida internazionali;

Alla dimissione dal ricovero ospedaliero:

- Verrà prescritta la terapia antibiotica su ricetta a carico del SSN
- Verrà rilasciato il certificato di esenzione per patologia (RA0020) e verranno inseriti i dati sul Sistema Informativo Malattie Rare Lazio (<https://rms.regione.lazio.it/simaral/login.php>);
- verrà stabilito il follow-up clinico e il monitoraggio di laboratorio presso l'ambulatorio di malattie infettive e tropicali e di malattie infettive rare.
- Se necessario il medico può predisporre per il paziente con MW un percorso di valutazione consulenziale collegiale e multidisciplinare, ad esempio con gastroenterologi, nutrizionisti, reumatologi, cardiologi, neurologi, psicologi o psichiatri.

Informazioni utili e contatti della UOC di Malattie Infettive ad Alta Intensità di Cure ed Altamente Contagiose (MIAIC)

Gruppo di Malattia	Malattia di Whipple
Popolazione	Adulti
Codice esenzione	RA0020
Presidio di Riferimento	U.O.C. Malattie Infettive ad Alta Intensità di Cure ed Altamente Contagiose (MIAIC)
Indirizzo	Viale Portuense 292, Padiglione Di Raimondo- INMI "L. Spallanzani"
Medici Referenti	Emanuele Nicastrì, Angela Corpolongo
Modalità di contatto	Diretta o telefonica
e-mail	Emanuele.nicastrì@inmi.it , angela.corpolongo@inmi.it
Numero telefonico	06551701/0655170393

6. Collaborazioni del Centro con altri centri nazionali ed internazionali

L'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive fa parte della rete Europea chiamata TropNet (coordinata dallo *Swiss Tropical and Public Health Institute* di Basilea) per la sorveglianza diagnosi e terapia delle malattie infettive e tropicali includente anche le malattie infettive rare, come la malattia di Lyme, il morbo di Hansen e la malattia di Whipple. Vedi sito <http://www.tropnet.net/> ultimo accesso web 4 maggio 2016). Inoltre l'Istituto dal 2005 coordina un network comprendente tutti i laboratori BSL-4 operanti in Europa (progetti EuroNet P4 ed ENP4-Lab, QUANDHIP, EMERGE), che permette di effettuare la diagnostica di tutti gli agenti di classe 4 con diagnosi differenziale per altre possibili etiologie virali o batteriche. Ha coordinato i progetti EUNID ed EuroNHID, che hanno coinvolto oltre 15 paesi europei per la gestione clinica e di procedure di controllo delle infezioni, progetto ETIDE, per la formazione di professionisti di "emergenze infettivologiche".

Attraverso tali Reti Europee sono state anche consolidate esperienze di collaborazione nazionali con colleghi infettivologi degli Ospedali Civili di Brescia, dell'Amedeo Savoia di Torino, dell'Ospedale Don Calabria di Negrar – Verona.

7. Rapporti con le Associazioni

L'istituto Spallanzani ha rapporti da anni con i Centri Nazionali per la Malattia di Whipple