

# BÖLÜM 20

## WHIPPLE HASTALIĞI

Özlem KANDEMİR ALİBAKAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

WH,T. whipplei adlı bakterinin yol açtığı multisistemik,granüloamatöz yapı gösterebilen, nadir görülen enfeksiyöz bir hastalıktır. WH, ilk kez 1907'de Amerikalı patolog George H. Whipple tarafından intestinal lipodistrofi olarak tanımlanmıştır. Kilo kaybı, kronik öksürük, ateş ve bağırsakta, dışkıda, mezenterik lenf düğümlerinde yağ birikimi olan bir hastadaki ölümcül hastalık olarak bildirmiştir (3). WH'na neden olan bakteriler elektron mikroskobu yardımıyla 1961 yılında gözlemlendi (4). TW, ilk olarak 1991'de 16S ribozomal geninin sekanslanmasıyla(5), 1997'de ise kültüre dayalı tekniklerle (6) tanımlandı. Bakterinin adındaki 'Tropheryma' Yunanca "trophe" (beslenme ve yiyecek) ve "eryma" (çit ve bariyer) sözcüklerinden türetilmiştir. Bu derlemenin amacı nadir görülen ve tedavi edilmediğinde ölümcül olan, multisistemik tutulum nedeniyle birçok hastalık ile ayırıcı tanıya giren WH ile ilgili güncel bilgileri sunmaktır.

### MİKROBİYOLOJİ VE BULAŞ

TW gram pozitif, hücre duvarı ile çevrili üç katmanlı plazma zarına sahip, PAS pozitif, büyümesi yavaş ve aside dirençli olmayan bir basildir. Kültürde üretilmesi zordur.

TW doğal ortamda her yerde bulunabilmekle (7)beraber kanalizasyon işçilerinin dışkı örneklerinde genel popülasyondan daha fazla tespit edilmiştir (7). Sağlıklı bireylerden alınan dışkı ve tükürük örneklerinde TW DNA'sının saptanmasıyla T. whipplei'nin asemptomatik taşıyıcılığı da tanımlanmıştır(8-10).

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İç Hastalıkları, ozlemkndmr91@gmail.com

## Patogenezi

Hastalığın patogenezi net değildir. Basil istilası veya alımı, bağırsak epiteli, makrofajlar, kılcal ve lenfatik endotel, kolon, karaciğer, beyin, kalp, akciğer, sinovyum, böbrek, kemik iliği ve cilt dahil olmak üzere tüm vücutta yaygındır. Bu bölgeler basillere karşı inflamatuvar yanıt eksikliği göstermektedir. Bakterinin genotipinden ziyade konakçı faktörleri enfeksiyonun seyrini etkiler. İmmünolojik yanıtın olmaması, birçok araştırmacının hastalığa yatkınlık olarak konak immün yetmezliğini düşündürmüştür. Birçok çalışma bu hipotezi destekler niteliktedir (2, 11-21). Martinetti ve ark. yaptığı çalışmada *HLA-DRB1\*13* ve *DQB1\*06* allelleri WH ile ilişkili bulunmuştur (22).

## Klinik

Hastalık en yaygın olarak 40 ile 60 yaş arasında başlar. Erkeklerde daha sık görülmektedir(23, 24). Hastalık genellikle karın ağrısı, ishal, kilo kaybı, eklem ağrısı gibi semptomlarla karşımıza çıkar. Nörolojik belirtiler daha nadir olmakla birlikte irreversible sekeller meydana gelebilir.

Son yıllarda TW'nin klinik spektrumu genişlemiştir: İshal, artralji, kilo kaybı ile ağırlıklı olarak bağırsak tutulumunu içeren klasik form; sindirim sistemi tutulumu olmadan bağırsak dışı organlarda lokalize formlar; akut gastroenterit, akut pnömoni gibi akut, kendi kendini sınırlayan enfeksiyonlar ve asemptomatik sağlıklı taşıyıcılar.

Organ tutulumu temelinde WH başlıca üç forma ayrılabilir: 1) klasik WH, 2) endokardit ile ilişkili WH ve 3) izole nörolojik WH

Klasik WH klinik olarak;

- Gastrointestinal sistem: İshal, karın ağrısı, malabsorbsiyon ve kilo kaybı. Genellikle kolik şeklinde karın ağrısı ve aralıklı ishal görülür. İshal genellikle suludur. Saf bir steatore nadirdir. Kronik malabsorbsiyona bağlı asit sonucu abdominal distansiyon gelişebilir. Hepatosplenomegali görülebilir.
- Kas iskelet sistemi: Poliartralji, miyalji, nadiren artrit ve deformite. Eklem bulguları yaygındır. Tipik olarak büyük eklemlerin gezici artraljileri olarak ortaya çıkar, ancak belirgin bir karakteristik sunum yoktur. Kronik, gezici seronegatif oligoartrit veya poliartrit olarak da karşımıza çıkabilir. Periferik eklemler en sık etkilenir (dizler, bilekler ve ayak bilekleri). Klasik WH'nda prodromal evrede artralji gastrointestinal belirtiler başlamadan genellikle 6-7 yıl önce başlar.

- Kardiyovasküler sistem: Endokardit, perikardit, miyokard nekrozu, miyokardit, kapakçık deformitesi, konjestif kalp yetmezliği. *T. whipplei*'nin neden olduğu endokardit , WH'nın klasik klinik görünümü ile ilişkili olmayabilir. Etkilenen hastalarda gastrointestinal hastalık veya artraljinin klinik veya histolojik kanıtı olmayabilir(25). Çoğu vakada tanı, rezeke edilen kapak dokusunun incelenmesiyle konulmuştur. *T. Whipplei*; kültür, polimeraz zincir reaksiyonu ile tespit veya immünohistokimyasal analiz ile rezeke edilen kapakta tespit edilebilir(26). Patolojik özellikler arasında belirgin fibrozis, köpüksü makrofajlarla hafif inflamasyon, kalsifikasyon yokluğu ve orta büyüklükte vejetasyonlar yer alır (27). Klinik sunum genellikle kalp yetmezliği veya sistemik septik embolidir (28).
- Nöromusküler sistem: Dermatomiyozit benzeri tutulum
- Oküler tutulum: Oftalmopleji, üveit(29), retinit(30), optik nörit ve papi lödem.
- Solunum sistemi: Plevral efüzyon, kronik öksürük(31), hemoptizi, pulmoner nodül, nadiren pulmoner kavite (32), interstisyel-akciğer hastalığı benzeri sunum, pulmoner hipertansiyon (33).
- Deri tutulumu: Cilt pigmentasyonu, purpura, deri altı nodüller. Nodüller primer olabileceği gibi (34), IRIS ile ilişkili de olabilir (35).
- Anemi, ateş, lenfadenopati, protez eklem enfeksiyonu (36), kemik hastalığı, adrenal yetmezlik (37).

#### Santral Sinir SistemiWH:

Nörolojik tutulum, klasik WH ortamında veya tedaviden sonra nüksün bir belirtisi olarak ortaya çıkabilir. *T. whipplei* ile izole santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu nadiren ortaya çıkabilir, tanınması güçtür (38).

Demans, supranükleer oftalmopleji, miyoklonus spesifik belirtileridir. Okülomastikator miyoritmi (çiğneme kaslarının eşzamanlı kasılmaları ile göz yakınsamasının sürekli ritmik hareketleri) ve okülofasiyoskeletal miyoritmi-si WH için patognomoniktir (39). Genellikle supranükleer dikey bakış felci ile birliktelik gösterir.

Bilişsel değişiklikler, depresyon gibi psikiyatrik belirtiler, uyku bozuklukları (40), hipotalamik işlev bozukluğu, hipogonadizm, poliüri, polidipsi, hiperfaji, libido değişikliği görülebilir.

Beysin sapı sendromları, serebellar ataksi , piramidal ve ekstrapiramidal bulgular, nöbetler, baş ağrısı , Wernicke ensefalopatisi, menenjit, kraniyel sinir

tutulumu, üst motor tutulumu, hemiparezi, periferik nöropati, nadiren kas infiltrasyonu, SSS vaskülitini düşündüren sekonder serebral tutulumlu akut miyelopati, koma ve irreversibl beyin hasarına bağlı ölüm görülebilir.

## LABORATUVAR

WH olan hastalarda kronik inflamasyon ve malabsorpsiyon ile ilişkili laboratuvar anormallikleri yaygındır. 191 WH üzerinde yapılan bir çalışmada; anemi %81, yüksek lökosit ve trombosit sayıları sırasıyla %48 ve % 56 olarak bildirilmiştir (41). CRP ( C reaktif protein) yükselebilir. Hipoalbuminemi gelişebilir. K vitamini eksikliğine bağlı protrombin zamanı uzayabilir. Eşlik eden vitamin eksiklikleri, hipokalsemi, demir eksikliği anemisi, göreceli lenfopeni olabilir.

## RADYOLOJİ

Görüntüleme bulguları da spesifik değildir ve bu konudaki literatür azdır. Retroperiton ve mezenterik alanda yaygın hiperekoik lenfadenopatilerin ultrasonografik bulguları WH'daki tipik değişikliklerdir. Bilgisayarlı tomografi (BT) özellikleri, bazen nodüler bir görünüme sahip olan ince bağırsak kıvrımlarının kalınlaşması ile birlikte çok düşük atenüasyona sahip genişlemiş abdominal lenf nodlarını içerir (42). Santos ve ark. yayınladığı vaka BT'de görülen genişlemiş, hipoatenüasyon gösteren (adipoz doku yoğunluğu) servikal, retrokrural, retroperitoneal ve mezenterik adenopatilerdeki görüntüleme özelliklerinin, ultrasonografideki hiperekoik lenfadenopatilere karşılık geldiğini göstermektedir (43).

WH SSS belirgin patolojik özellikleri serebral atrofi , korteks gri maddede ve ventriküler/subependimal gri maddede yaygın olarak dağılmış küçük kalsifikasyonlu nodüller veya granülomlardır.

## TEŞHİS

Whipple hastalığının teşhisi, ince bağırsak veya ilgili dokulardan (sinoviya, BOS, beyin vb.) elde edilen klasik PAS pozitif makrofaj bulgusu ile yapılabilir. Bu bulgunun yokluğunda, aynı numuneden alınan iki farklı *T. whipplei* testi (PAS, PCR veya immünohistokimya) veya farklı numunelerden alınan iki *T. whipplei* testi pozitif olduğunda tanı konulabilir.

İnce bağırsak biyopsileri ile üst gastrointestinal endoskopi, tercih edilen tanı testidir (44). Genellikle gastrointestinal semptomları olan hastalarda

Whipple hastalığının değerlendirilmesi için yapılan ilk testtir, ancak ekstraintestinal WH şüphesi olan hastalarda da tanıyı netleştirmek veya doğrulamak için yapılır. WH olan birçok hasta normal görünen mukozaya sahip olduğundan, büyük incebağırsak anormallikleri olmasa bile Whipple hastalığından şüphelenildiğinde çoklu biyopsi örnekleri alınmalıdır. Biyopsi örnekleri, PAS boyama ve PCR testi için gönderilmelidir. WH incebağırsak biyopsisinde PAS pozitif makrofajlar ile karakterizedir. Ana histolojik özellikler, lamina propria da yaygın PAS pozitif intrasitoplazmik granülleri olan makrofajlar ve villöz atrofidir(45).

WH'nın endoskopik görüntüsü değişkendir; ödem, mukozada kahverengi renk değişikliği, eritematöz noktalar, subepitelyal kanamalar ve megaduodenum gibi çeşitli endoskopik özellikler görülebilir. Büyütme endoskopisinde tıkanmış ve düzleşmiş villuslar, villusların içinde beyaz halka benzeri yapılar ve çok sayıda sarı nokta görülebilir (46).

PCR testi tanı koymak için kullanılan en önemli yöntemlerdendir. Konvansiyonel PCR, bakterinin spesifik 16S rRNA'sının saptanmasını içerir. *Daha yeni yöntemler, spesifik 16S-23S rRNA intergenik ara bölgelerinin, tekrarlanan gen dizilerinin veya rpoB* geninin saptanması için nicel gerçek zamanlı PCR'ı kullanır (47). Bu yeni hedeflerin avantajları, daha düşük kontaminasyon riski ve daha kısa tespit süresidir. Benzer özgüllükte daha yüksek bir duyarlılığa sahiptirler, ancak yalnızca özel merkezlerde kullanılabilirler.

WH şüphelenildiğinde tükürük veya dışkıda PCR testi yapılabilir ancak tanı biyopsi örnekleri ile konulmalıdır. Bazı laboratuvarlar kan numuneleri üzerinde *T. whipplei* PCR uygular, ancak bu testin klinik kullanımı henüz tanımlanmamıştır (48). İnvaziv olmayan numunelerin (idrara, dışkı veya tükürük) PCR'ı, lokalize Whipple hastalığının (klasik olmayan) teşhisi için hassasiyetten yoksundur. Histolojik olarak doğrulanmış Whipple hastalığı olan hastalardan alınan 30 numunelik bir seride, PCR'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %97 ve %100'dü (45). Buna rağmen daha düşük özgüllük oranının çıktığı çalışmalar da literatürde mevcuttur (8).

TW antikorları, sağlıklı deneklerde veya asemptomatik WH taşıyıcılarında da bulunur. Western blot serolojisi, taşıyıcılar ve hastalar arasında ayırım yapmak için yararlıdır (49) ancak henüz klinik tanısal yöntem olarak kullanıma girmemiştir.

Klasik WH'dan şüphelenilen olgularda tedaviye başlamadan önce merkezi sinir sistemi tutulumunu değerlendirmek için BOS PCR çalışılmalıdır. WH

olan nörolojik olarak asemptomatik birçok hastada BOS PCR'ında *T. whipplei* DNA'sı tespit edilmiştir (50). Genellikle asemptomatik hastalarda BOS analizi normaldir. Semptomatik SSS enfeksiyonu olan hastalarda, çoğunlukla lenfositlerden, monositlerden veya makrofajlardan oluşan hafif-orta derecede pleositoz (5 ile 100 hücre/mikroL) vardır. Bazen, BOS'un sitolojik analizinde periyodik asit-Schiff (PAS)-pozitif makrofajlar tanımlanabilir. BOS protein seviyeleri yükselebilir ve oligo-klonal bantlar mevcut olabilir. Tedavi edilmeyen hastalarda, SSS tutulumu olduğunda *T. whipplei* için BOS PCR pozitifdir.

## AYIRICI TANI

SSS WH ayırıcı tanısında nörodejeneratif bozukluklar, sarkoidoz, vaskülit, Behçet hastalığı, paraneoplastik sendromlar düşünülmelidir.

Klasik WH ayırıcı tanısında inflamatuvar romatizmal hastalıklar, tüberküloz ve mikobakteriyel enfeksiyonlar, endemik mantarlar (örn. *Histoplasma* spp), *Rhodococcus*, HIV, enfeksiyonu, hipertiroidizm, inflamatuvar barsak hastalığı, çölyak hastalığı, amiloidoz, sarkoidoz, lenfoma gibi hastalıklar düşünülmelidir.

## TEDAVİ

Şu ana kadar antibiyotik tedavisinin tipi ve süresi konusunda fikir birliği yoktur. Çeşitli ülkelerde farklı tedavi protokolleri kullanılmaktadır.

Tedavi seçiminde SSS tutulumunun ciddi sonuçlarından dolayı kan beyin bariyerini geçiş önemli bir özelliktir. Çalışmalarda *T. whipplei* florokinolonlara karşı doğal dirençli görünmektedir. Direnç, bu antibiyotik sınıfının hedefi olan DNA giraz genindeki mutasyonlarla ilişkilidir (51). Doksisisiklin ve hid-roksiklorokin kombinasyonu bakterisidal gözükmektedir (52).

Sık kullanılan tedavi rejimlerinden biri 14 gün boyunca seftriakson (günde iki kez 1 gr iv) veya meropenem (günde üç kez 1 gr iv) ile intravenöz (iv) indüksiyon tedavisini ve ardından 12 ay boyunca trimetoprim/sülfametoksazolün (ko-trimoksazol, günde iki kez 160/800 mg oral ) oral idame tedavisini önermektedir (53). Daha yeni veriler, ko-trimoksazol alımının 3 aya düşürülmesinin, 12 aylık tedavi ile aynı yanıtı gösterdiğini ve nüks riskinin artmadığını göstermekle (54) beraber henüz klinik kullanıma girmemiştir.

Diğer sık kullanılan tedavi rejimtrimetoprim/sülfametoksazol ile tedavi görürken klinik olarak kazanılmış direnç ve nüks vakası farklı çalışmalarda ta-

nımlandığı (55, 56) için, 1 yıl süreyle doksisisiklin (günde iki kez 100 mg oral) ve hidrosiklorokin (günde 3 kez 200 mg oral) kombinasyonunu, ardından sıkı terapötik ilaç izlemesi ile birlikte ömür boyu doksisisiklin uygulamasını desteklemektedir(57).

Literatür incelendiğinde tedaviye dirençli bir vakada; parenteral uzun süreli tigesiklin indüksiyonunun ardından bir yıl doksisisiklin ve hidrosiklorokin ve sonrasında tek başına doksisisiklin ile tedavi başarısı elde edilmiştir (58). Optimal tedavi rejimi için çalışmalar devam etmektedir.

Yeterince süre tedavi edilen hastaların çoğunda tedavi başarısı sağlanmıştır. Klinik iyileşme genellikle dramatiktir ve 7 ile 21 gün içinde ortaya çıkar (59). Bununla birlikte, nörolojik semptomlar bazen geri döndürülemez. Başarılı tedavi ile PAS boyama yoğunluğu ve pozitifliğinin kademeli olarak azalması beklenmektedir. Tedavi sonrasında mukozada PAS pozitifliği aylarca devam edebilirken, tedavi başlangıcından kısa süre sonra duodenal mukoza PCR negatifleşir. Tedaviye yanıt, hastanın hematokrit, kilo ve semptom çözünürlüğü takip edilerek izlenebilir. Yanıt izlemine yönlendirecek net veriler yoktur. İncebağırsak biyopsisini genellikle ilk beş yıl boyunca her yıl tekrarlanması öneren görüşler olduğu gibi; tanıdan 6, 12, 24, 36 ay sonra tekrarlanmasını öneren görüşler de mevcuttur. Daha sonra yeni semptomlar daha erken bir değerlendirme gerektirmedikçe her üç ile beş yılda bir biyopsi tekrarı önerilmektedir.

Whipple hastalığının iv antibiyotiklerle, özellikle penisilinle ilk tedavisinden bir ile iki saat sonra bildirilen birkaç Jarisch-Herxheimer reaksiyonu vakası olmuştur. Reaksiyon 39° ila 40°C ateş, titreme, baş ağrısı, hipotansiyon ve şiddetli karın ağrısı veya plöritik göğüs ağrısı ile karşımıza çıkar. İzlenmesi gereken diğer konular, IRIS ve tedavi başarısızlığı veya ilk remisyondan sonra tekrarlayan enfeksiyondur.

IRIS; WH tedavisinin ilk aylarında ortaya çıkan ciddi bir komplikasyondur. Hastalık teşhisinden önce uzun süreli immunsupresif ilaç kullananlar ve Whipple hastalığının SSS tutulumu olan hastalar risk altındadır. IRIS karşımıza dirençli ateş, artrit, inflamatuvar orbitopati, plörezi, incebağırsak perforasyonu, hipotalamik sendrom(60), eritema nodozum gibi kütanöz belirtiler, menenjit, beyin apsesi, endokardit ile karşımıza çıkabilir. IRIS tedavisinde kortikosteroid yararlı olabilir.

Nüks, şiddetli SSS belirtileri, IRIS'i olan hastalar kötü prognozla ilişkilendirilebilir.

## SONUÇ

Whipple hastalığı; klinik spekturum çeşitliği giderek artan, tedavi edilmediğinde ölümcül sonuçları olan, enfeksiyöz multisistemik bir hastalıktır. Klinisyenlerin, birçok hastalıkla ayırıcı tanıya giren Whipple hastalığı ile ilgili farkındalığının artırılması faydalı olacaktır. Optimal tedavi konusunda fikir birliği için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Dolmans RA, Boel CE, Lacle MM, Kusters JGJCMr. Clinical manifestations, treatment, and diagnosis of Tropheryma whipplei infections. 2017;30(2):529-55.
2. Moos V, Schmidt C, Geelhaar A, Kunkel D, Allers K, Schinnerling K, et al. Impaired immune functions of monocytes and macrophages in Whipple's disease. 2010;138(1):210-20.
3. Whipple GHJBH. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. 1907;18:382-91.
4. JH Y, TR HJBotJHH. Combined electron and light microscopy in Whipple's disease. Demonstration of "bacillary bodies" in the intestine. 1961;109:80-98.
5. Wilson K, Frothingham R, Wilson J, Blitchington RJTL. Phylogeny of the Whipple's-disease-associated bacterium. 1991;338(8765):474-5.
6. Raoult D, Birg ML, Scola BL, Fournier PE, Enea M, Lepidi H, et al. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. 2000;342(9):620-5.
7. Schöniger-Hekele M, Petermann D, Weber B, Müller CJA, microbiology e. Tropheryma whipplei in the environment: survey of sewage plant influxes and sewage plant workers. 2007;73(6):2033-5.
8. Ehrbar H-U, Bauerfeind P, Dutly F, Koelz H-R, Altwegg MJTL. PCR-positive tests for Tropheryma whippelii in patients without Whipple's disease. 1999;353(9171):2214.
9. Street S, Donoghue HD, Neild GJTL. Tropheryma whippelii DNA in saliva of healthy people. 1999;354(9185):1178-9.
10. Maibach RC, Dutly F, Altwegg MJJoCM. Detection of Tropheryma whipplei DNA in feces by PCR using a target capture method. 2002;40(7):2466-71.
11. Marth T, Roux M, von Herbay A, Meuer SC, Feurle GEJCI, immunopathology. Persistent reduction of complement receptor 3  $\alpha$ -chain expressing mononuclear blood cells and transient inhibitory serum factors in Whipple's disease. 1994;72(2):217-26.
12. Marth T, Neurath M, Cuccherini BA, Strober WJG. Defects of monocyte interleukin 12 production and humoral immunity in Whipple's disease. 1997;113(2):442-8.
13. Marth T, Kleen N, Stallmach A, Ring S, Aziz S, Schmidt C, et al. Dysregulated peripheral and mucosal Th1/Th2 response in Whipple's disease. 2002;123(5):1468-77.
14. Schneider T, Stallmach A, von Herbay A, Marth T, Strober W, Zeitz MJAoIM. Treatment of refractory Whipple disease with interferon- $\gamma$ . 1998;129(11\_Part\_1):875-7.
15. Ectors NL, Geboes KJ, de Vos RM, Heidbuchel HP, Rutgeerts PJ, Desmet VJ, et al. Whipple's disease: a histological, immunocytochemical, and electron microscopic study of the small intestinal epithelium. 1994;172(1):73-9.
16. Bai J, Sen L, Diez R, Niveloni S, Maurino E, Estévez ME, et al. Impaired monocyte function in patients successfully treated for Whipple's disease. 1996;26(2):85-9.
17. Schinnerling K, Geelhaar-Karsch A, Allers K, Friebel J, Conrad K, Loddenkemper C, et al. Role of dendritic cells in the pathogenesis of Whipple's disease. 2015;83(2):482-91.



18. Desnues B, Lepidi H, Raoult D, Mege JLJJoID. Whipple disease: intestinal infiltrating cells exhibit a transcriptional pattern of M2/alternatively activated macrophages. 2005;192(9):1642-6.
19. Desnues B, Ihrig M, Raoult D, Mege J-LJC, Immunology V. Whipple's disease: a macrophage disease. 2006;13(2):170-8.
20. Desnues B, Raoult D, Mege J-LJTJoI. IL-16 is critical for *Tropheryma whipplei* replication in Whipple's disease. 2005;175(7):4575-82.
21. Moos V, Kunkel D, Marth T, Feurle GE, LaScola B, Ignatius R, et al. Reduced peripheral and mucosal *Tropheryma whipplei*-specific Th1 response in patients with Whipple's disease. 2006;177(3):2015-22.
22. Martinetti M, Biagi F, Badulli C, Feurle GE, Müller C, Moos V, et al. The HLA alleles DRB1\*13 and DQB1\*06 are associated to Whipple's disease. 2009;136(7):2289-94.
23. Lagier J-C, Lepidi H, Raoult D, Fenollar FJM. Systemic *Tropheryma whipplei*: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. 2010;89(5):337-45.
24. Marth T, Raoult DJTL. Whipple's disease. 2003;361(9353):239-46.
25. Marín M, Muñoz P, Sánchez M, del Rosal M, Rodríguez-Créixems M, Bouza EJJocm. *Tropheryma whipplei* infective endocarditis as the only manifestation of Whipple's disease. 2007;45(6):2078-81.
26. Brouqui P, Raoult DJCmr. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. 2001;14(1):177-207.
27. Lepidi H, Fenollar F, Dumler JS, Gauduchon V, Chalabreysse L, Bammert A, et al. Cardiac valves in patients with Whipple endocarditis: microbiological, molecular, quantitative histologic, and immunohistochemical studies of 5 patients. 2004;190(5):935-45.
28. He YT, Peterson K, Crothers J, DeJace J, Hale AJJI. Endocarditis and systemic embolization from Whipple's disease. 2021;24:e01105.
29. Rickman LS, Freeman WR, Green WR, Feldman ST, Sullivan J, Russack V, et al. Uveitis caused by *Tropheryma whippelii* (Whipple's bacillus). 1995;332(6):363-6.
30. Razonable R, Pulido J, Deziel P, Dev S, Salomão D, Walker RJTID. Chorioretinitis and vitreitis due to *Tropheryma whipplei* after transplantation: case report and review. 2008;10(6):413-8.
31. Damaraju D, Steiner T, Wade J, Gin K, FitzGerald JMJNEJoM. A Surprising Cause of Chronic Cough. 2015;373(6):561-6.
32. Zhang WM, Xu LJOM. Pulmonary parenchymal involvement caused by *Tropheryma whipplei*. 2021;16(1):843-6.
33. Riemer H, Hainz R, Stain C, Dekan G, Feldner-Busztin M, Schenk P, et al. Severe pulmonary hypertension reversed by antibiotics in a patient with Whipple's disease. 1997;52(11):1014-5.
34. Wang L, Su P, Song L, Sai LJEid. Subcutaneous Nodules Caused by *Tropheryma whipplei* Infection. 2022;28(3):761-3.
35. Sanchez A, Del Giudice P, Mantion C, Mazellier S, Boukari F, Roger P, et al. Erythematous skin nodules during treatment of Whipple's disease. 2021;51(4):397-9.
36. Cremniter J, Bauer T, Lortat-Jacob A, Vodovar D, Le Parc J-M, Emile J-F, et al. Prosthetic hip infection caused by *Tropheryma whipplei*. 2008;46(4):1556-7.
37. Gérard A, Rousset HJRN. Neurological manifestations of Whipple disease. 2002;158(10 Pt 1):988-92.
38. Panegyres P, Edis R, Beaman M, Fallon MJJotAoP. Primary Whipple's disease of the brain: characterization of the clinical syndrome and molecular diagnosis. 2006;99(9):609-23.
39. Bally JF, Méneret A, Roze E, Anderson M, Grabli D, Lang AEJMD. Systematic review of movement disorders and oculomotor abnormalities in Whipple's disease. 2018;33(11):1700-11.

40. de Oliveira Santana MA, Butt S, Nassiri MJC. Central Nervous System Whipple Disease Presenting as Hypersomnolence. 2022;14(3).
41. Günther U, Moos V, Offenmüller G, Oelkers G, Heise W, Moter A, et al. Gastrointestinal diagnosis of classical Whipple disease: clinical, endoscopic, and histopathologic features in 191 patients. 2015;94(15).
42. Rijke AM, Falke T, de Vries RJJocat. Computed tomography in Whipple disease. 1983;7(6):1101-2.
43. Santos JG, Costa P, Galzerano A, Matos C, Lourenço JJRCR. Challenging case of Whipple's disease: The contribution of radiology. 2022;17(3):1008-12.
44. Louis E, Lynch T, Kaufmann P, Fahn S, Odel JJAoNOJotANA, Society tCN. Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. 1996;40(4):561-8.
45. Dobbins III WOJNEJoM. The diagnosis of Whipple's disease. Mass Medical Soc; 1995. p. 390-2.
46. Mönkemüller K, Fry LC, Von Arnim U, Neumann H, Evert M, Malfertheiner PJD. Whipple's disease: an endoscopic and histologic study. 2008;77(3-4):161-5.
47. Moter A, Schmiedel D, Petrich A, Wiessner A, Kikhney J, Schneider T, et al. Validation of an rpoB gene PCR assay for detection of Tropheryma whipplei: 10 years' experience in a National Reference Laboratory. 2013;51(11):3858-61.
48. Lowsky R, Archer GL, Fyles G, Minden M, Curtis J, Messner H, et al. Diagnosis of Whipple's disease by molecular analysis of peripheral blood. 1994;331(20):1343-6.
49. Fenollar F, Amphoux B, Raoult DJCid. A paradoxical Tropheryma whipplei western blot differentiates patients with whipple disease from asymptomatic carriers. 2009;49(5):717-23.
50. von Herbay A, Ditton HJ, Schuhmacher F, Maiwald MJG. Whipple's disease: staging and monitoring by cytology and polymerase chain reaction analysis of cerebrospinal fluid. 1997;113(2):434-41.
51. Masselot F, Boulos A, Maurin M, Rolain J, Raoult DJAa, chemotherapy. Molecular evaluation of antibiotic susceptibility: Tropheryma whipplei paradigm. 2003;47(5):1658-64.
52. Boulos A, Rolain J-M, Raoult DJAa, chemotherapy. Antibiotic susceptibility of Tropheryma whipplei in MRC5 cells. 2004;48(3):747-52.
53. Feurle GE, Junga NS, Marth TJG. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. 2010;138(2):478-86.
54. Feurle GE, Moos V, Bläker H, Loddenkemper C, Moter A, Stroux A, et al. Intravenous ceftriaxone, followed by 12 or three months of oral treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole in Whipple's disease. 2013;66(3):263-70.
55. Bakkali N, Fenollar F, Biswas S, Rolain J-M, Raoult DJTJoid. Acquired resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole during Whipple disease and expression of the causative target gene. 2008;198(1):101-8.
56. Fenollar F, Rolain J-M, Alric L, Papo T, Chauveheid M-P, Van de Beek D, et al. Resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole and Tropheryma whipplei. 2009;34(3):255-9.
57. Lagier J-C, Fenollar F, Lepidi H, Giorgi R, Million M, Raoult DJJoAC. Treatment of classic Whipple's disease: from in vitro results to clinical outcome. 2014;69(1):219-27.
58. Foteinogiannopoulou K, Mouzas I, Tzardi M, Orfanoudaki E, Theodoraki E, Kofteridis DJG. First case of Whipple's disease successfully treated with tigecycline. 2021;11(1):105.
59. Durand DV, Lecomte C, Cathébras P, Rousset H, Godeau PJM. Whipple disease. Clinical review of 52 cases. The SNFMI Research Group on Whipple Disease. Societe Nationale Francaise de Medecine Interne. 1997;76(3):170-84.
60. Feurle GE, Moos V, Schinnerling K, Geelhaar A, Allers K, Biagi F, et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome in whipple disease: a cohort study. 2010;153(11):710-7.