



## La sindrome infiammatoria da immunoricostituzione nel morbo di Whipple

Alessandra Zilli, Annalisa Schieppati, Federico Biagi, Gino Roberto Corazza

Clinica Medica I, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

---

### *La sindrome infiammatoria da immunoricostituzione nel morbo di Whipple*

**Obiettivi:** Il morbo di Whipple (MW) è una rara infezione cronica sistemica causata da un actinomicete Gram-positivo, il *Tropheryma whipplei* (TW). Nella maggior parte dei casi risponde a un'adeguata terapia antibiotica, ma in alcuni pazienti dopo l'inizio del trattamento si può avere una ripresa dell'infiammazione che non risponde agli antibiotici. Dal momento che in questi casi la reazione a catena polimerasica (PCR) è negativa per il TW, non si tratta di una recidiva del MW, ma, come è stato recentemente riconosciuto, di una complicanza del MW, denominata sindrome infiammatoria da immunoricostituzione (SIIR). Lo scopo di questo studio è valutare la prevalenza e le caratteristiche cliniche della SIIR nei pazienti italiani con MW.

**Pazienti e metodi:** Tra Gennaio 2000 e Settembre 2011 ventidue pazienti con MW si sono presentati presso la nostra Clinica. Abbiamo ricercato la presenza della SIIR in modo retrospettivo nella loro storia clinica; i pazienti senza evidenza di SIIR sono stati utilizzati come controlli.

**Risultati:** La ricomparsa di artralgie e/o febbre ha consentito la diagnosi di SIIR in 5/22 pazienti. Un paziente è deceduto. La terapia immunosoppressiva era stata assunta da tutti e cinque i pazienti con SIIR e da 7 dei 17 controlli (Fischer test,  $p=0.039$ ). L'età alla diagnosi e il ritardo diagnostico erano maggiori nei pazienti con SIIR rispetto ai controlli. Comunque, non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa.

**Conclusioni:** La SIIR è una frequente complicanza del MW, che deve essere prontamente riconosciuta dato il suo potenziale decorso fatale. Il rischio di sviluppare la SIIR è più elevato nei soggetti precedentemente trattati con farmaci immunosoppressori.

### *Immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple disease*

**Objectives:** Whipple's disease (WD) is a rare chronic multisystemic infection caused by *Tropheryma whipplei* (TW), a Gram-positive bacterium. Usually WD responds to prolonged antibiotic treatment, but in some patients there is the recurrence of an inflammation after starting the therapy. This inflammation does not respond to antimicrobials but responds to steroids. Since polymerase chain reaction is negative for TW, this reinflammation cannot be a relapse of WD itself. Recently, it has been recognised as a complication of WD and defined immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). To study the prevalence and the clinical features of IRIS in Italian patients with WD.

**Methods:** In our clinic we have seen twenty-two patients affected by WD between Jan 2000 and Sept 2011. Evidence of IRIS was retrospectively reevaluated in the clinical notes. Patients with no evidence of IRIS served as controls.

**Results:** We have diagnosed IRIS in 5/22 patients because of recurrence of arthralgia and/or fever. One patient died. Previous immunosuppressive therapy was found in 5/5 patients with IRIS but only in 7/17 controls (Fisher test,  $p=0.039$ ). Age at diagnosis and diagnostic delay were higher in patients with IRIS compared to controls. However, statistical significance was not reached. Probably because of the relatively small sample, clinical features did not differ between patients and controls.

**Conclusions:** IRIS is a rather frequent complication of WD that must be promptly recognised because its course can be fatal. The risk of IRIS is greatly increased in patients previously treated with immunosuppressive therapy.

---

## Introduzione

Il morbo di Whipple (MW) è una rara patologia sistemica infettiva [1-2], provocata dal *Tropheryma whipplei* (TW), un actinomicete Gram-positivo, ubiquitario [3-6] e caratterizzato da una notevole eterogeneità genetica [7]. Nella patogenesi sono coinvolti fattori immunogenetici dell'ospite: si è visto, infatti, che il MW è associato all'HLA DRB1\*13 e DQB1\*06 e ad una ridotta risposta immunitaria di tipo Th1 [8-9].

Risale agli anni '50 il primo riscontro dell'efficacia della terapia antibiotica e negli anni '80 si è capito quanto fosse importante l'utilizzo di antimicrobici in grado di superare la barriera emato-encefalica [10-11]. Un recente studio randomizzato controllato ha suggerito di trattare i pazienti affetti da MW con infusioni endovenose di ceftriaxone o meropenem nelle prime due settimane e poi con somministrazioni orali di trimetoprim-sulfametossazolo per almeno un anno [12]. Nonostante questa terapia sia rapidamente seguita da un successo clinico, non si sa ancora se sia in grado di prevenire le recidive a lungo termine; attualmente sono stati descritti alcuni casi di fallimento e di recidive dopo trattamento con trimetoprim-sulfametossazolo [13-14].

Sebbene non si conosca ancora la terapia ottimale per il MW, la prognosi è notevolmente migliorata dopo l'utilizzo di antibiotici in grado di penetrare la barriera emato-encefalica. Sono stati, però, osservati casi di pazienti che, nonostante la terapia, hanno presentato una ripresa dello stato infiammatorio. Questa condizione infiammatoria non era più responsiva agli antibiotici, ma rispondeva a una terapia immunosoppressiva [15]. Dato che in questi casi la ricerca del TW attraverso la reazione a catena polimerasica (PCR) risulta negativa, non si tratta di una recidiva del MW. Recentemente uno studio europeo multicentrico effettuato su una coorte di pazienti principalmente tedeschi e austriaci ha interpretato questo stato infiammatorio come una complicanza del MW e l'ha denominato sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (SIIR) [16]. La SIIR è, pertanto, una complicanza del MW trattato e deve essere prontamente riconosciuta, dal momento che non risponde agli antibiotici, ma a corticosteroidi e alla thalidomide [15]. Essendo una complicanza frequente (prevalenza del 10%) e pericolosa (mortalità del 13.3 %), abbiamo deciso di studiare la prevalenza di tale complicanza nei pazienti affetti da MW afferenti alla nostra Clinica, un centro di riferimento del Nord Italia.

## Materiali e metodi

### *Pazienti e controlli*

Nel periodo compreso tra Gennaio 2000 e Settembre 2011 si sono presentati alla nostra Clinica 22 pazienti affetti da MW (4 F, età media  $53.7 \pm 11.7$  anni). La diagnosi di MW si è basata sul riscontro alle biopsie duodenali di un'infiltrazione della mucosa intestinale da parte di macrofagi PAS positivi e/o

della positività della PCR per il TW in campioni provenienti da distretti non gastroenterici. Uno di questi pazienti era incluso anche nello studio europeo multicentrico (paziente 2 in [16]).

Abbiamo cercato la presenza della SIIR nella storia clinica di tutti i pazienti, in accordo coi criteri proposti da Feurle [16]. Per la diagnosi di SIIR devono essere soddisfatti tutti i seguenti criteri:

1. iniziale risposta clinica entro tre settimane di terapia antibiotica;
2. ricomparsa di infiammazione locale o sistemica di durata superiore a una settimana, dopo aver escluso altre cause (fattori legati alla degenza, reazioni allergiche, patologie autoimmuni o neoplastiche di nuova insorgenza);
3. esclusione di recidiva di MW attraverso l'esame istologico e la PCR per il TW nella fase di comparsa della SIIR [17].

I pazienti in cui non si è evidenziata la SIIR sono stati utilizzati come controlli.

Per studiare la relazione tra la comparsa della SIIR e le caratteristiche cliniche, i parametri mostrati nella tabella 1 sono stati valutati sia nei pazienti che nei controlli.

Lo studio è stato finanziato dalla Commissione Europea (ref. QLG1-CT-2002-01049) e approvato dal Comitato Etico della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia.

### **Reazione a catena polimerasica**

I campioni sono stati sottoposti a estrazione di DNA col MiniKit QIAamp DNA (Quiagen) in accordo con le raccomandazioni del produttore. La PCR quantitativa *real-time* (PCRq) è stata eseguita utilizzando uno strumento LightCycler (Roche Diagnostics, Meylan, Francia) con un QuantiTect Probe PCR Kit come descritto precedentemente [18].

### **Statistica**

La prevalenza delle caratteristiche cliniche nei pazienti e nei controlli è stata confrontata usando il test esatto di Fischer. L'età alla diagnosi e il ritardo diagnostico sono stati comparati con lo Student t test. È stato considerato statisticamente significativo un *P value* inferiore a 0.05.

## **Risultati**

La SIIR è stata riscontrata in 5/22 pazienti con MW (5 M, età media 58.4±11.9 anni). L'artralgia era presente in quattro pazienti e la febbre in due. In tutti i pazienti la presenza di un progressivo miglioramento delle biopsie duodenali e la negatività della PCR per il TW nei campioni liquorali ha consentito di escludere una forma di MW refrattaria alla terapia o recidivante.

La tabella 1 mostra il confronto tra i pazienti e i controlli. Come già osservato da Feurle [16], c'è un maggior rischio di SIIR nei pazienti sottoposti precedentemente a terapia immunosoppressiva. L'età alla diagnosi e il ritardo diagnostico sono più elevati nei pazienti rispetto ai controlli, ma non è emersa una differenza statisticamente significativa. Non è stata evidenziata una differenza significativa per quanto riguarda gli altri parametri clinici analizzati.

Un paziente di 65 anni ha sviluppato una setticemia da *Candida albicans* ed è morto di *ictus* tre mesi dopo la diagnosi di MW: si tratta di uno dei due pazienti morti descritti nell'articolo tedesco (paziente 2 in [16]). Raggruppando i pazienti affetti da SIIR di questo lavoro e del lavoro tedesco, la mortalità complessiva è risultata di 2/19 (10.5%). Gli altri quattro pazienti che hanno sviluppato la SIIR sono ancora seguiti presso la nostra Clinica (follow-up medio di 98±22 mesi). Nonostante siano in buone condizioni cliniche, lamentano ancora artralgie, che richiedono piccole dosi di steroidi.

## Discussione

Essendo una patologia rara, il trattamento del MW risulta ancora difficile: non solo non è ancora stato stabilito quale sia l'antibiotico più efficace, ma anche per quanto tempo debba essere assunto. Alcuni Autori affermano che la terapia orale con trimethoprim-sulfametossazolo per un anno sia sufficiente a eradicare l'infezione nella maggior parte dei pazienti [12]. Sulla base del fallimento e delle recidive a lungo termine che si possono presentare dopo terapia con trimethoprim-sulfametossazolo altri Autori suggeriscono di somministrare la terapia antibiotica battericida per almeno un anno e di mantenere la doxiciclina in via profilattica per tutta la vita [19]. Inoltre, come già osservato nella tubercolosi, nell'HIV e nella lebbra, in corso di terapia antibiotica si può assistere alla comparsa di una SIIR, dovuta a una risposta immunitaria eccessiva e disregolata nei confronti di patogeni infettivi e non [20-21].

In questo articolo noi confermiamo i dati pubblicati da Feurle [16]. La SIIR è una complicanza frequente del MW (5/22, 22.7%), può essere fatale e il rischio di svilupparla è maggiore in caso di pregressa terapia immunosoppressiva. Come osservato da Feurle, non abbiamo riscontrato una relazione con l'età alla diagnosi, il ritardo diagnostico e la maggior parte dei parametri clinici mostrati nella tabella 1. D'altra parte, a differenza dal lavoro tedesco, non abbiamo dimostrato l'effetto protettivo della diarrea e del calo ponderale nei confronti della SIIR [16]. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che abbiamo studiato un campione più piccolo. In questo studio abbiamo riscontrato che la prevalenza della SIIR nel MW è doppia rispetto a quella osservata nel lavoro tedesco. Dato che nel precedente lavoro sulla genetica nel MW non abbiamo riscontrato una differenza tra i pazienti italiani e tedeschi affetti da MW, riteniamo che la diversa prevalenza della SIIR non sia dovuta a differenze etniche tra le due popolazioni. È, invece, più probabile che sia dovuta al fatto che tra i nostri pazienti un maggiore numero ha effettuato una terapia immunosoppressiva (54.5% vs 26.7%). Comunque la differenza non è statisticamente significativa e non dobbiamo dimenticare che un paziente del nostro studio è incluso anche nel lavoro tedesco [16]. Inoltre, questo studio è stato condotto su pazienti afferenti a un centro di riferimento terziario e, quindi, potrebbe esserci stata una selezione dei casi più gravi. Ad ogni modo la prevalenza che noi abbiamo riscontrato (5/22) non differisce statisticamente da quella del lavoro tedesco (15/142).

In conclusione, la SIIR è una frequente complicanza del MW trattato che deve essere prontamente riconosciuta e trattata dato che il suo decorso è potenzialmente fatale. Gli antibiotici devono essere somministrati per eradicare il TW, ma per controllare la SIIR è necessaria una terapia immunosoppressiva, una terapia di non facile impiego in soggetti con una patologia infettiva.

## Tabelle e figure

**Tabella 1. Caratteristiche cliniche di pazienti con e senza sindrome infiammatoria da immunoricostituzione dopo trattamento del morbo di Whipple. Solo per la pregressa terapia immunosoppressiva è risultata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di pazienti.**

PARAMETRI CLINICI	Pazienti con SIIR	Pazienti senza SIIR	P value
Età alla diagnosi	58.4±11.9 aa	52.3±11.7 aa	0.32
Femmina/maschio	0/5	4/17	0.53
Ritardo diagnostico del MW	6.6±3.5 aa	4.7±3.5 aa	0.31
Precedente terapia immunosoppressiva	5/5	7/17	0.039
Diarrea	5/5	12/17	0.28
Calo ponderale	4/5	16/17	0.41
Febbre	4/5	14/17	1.0
Artralgia	5/5	15/17	1.0
Sintomi neurologici	4/5	12/17	1.0
Linfoadenopatia	4/5	6/17	0.11
Sintomi cardiologici	0/5	4/17	0.53

## Bibliografia

1. Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's disease. *N Engl J Med* 2007;356:55-66.
2. Schneider T, Moos V, Loddenkemper C et al. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2008;8:179-190.
3. Maiwald M, Schuhmacher F, Ditton HJ et al. Environmental occurrence of the Whipple's disease bacterium (*Tropheryma whippelii*). *Appl Environ Microbiol* 1998;64:760-762.
4. Zinkernagel AS, Gmür R, Fenner L et al. Marginal and subgingival plaque – a natural habitat of *Tropheryma whippelii*? *Infection* 2003;31:86-91.
5. Schöniger-Hekele M, Petermann D, Weber B et al. *Tropheryma whippelii* in the environment: survey of sewage plant influxes and sewage plant workers. *Appl Environ Microbiol* 2007;73:2033-2035.
6. Fenollar F, Trani M, Davoust B et al. Prevalence of asymptomatic *Tropheryma whippelii* carriage among humans and nonhuman primates. *J Infect Dis* 2008;197:880-887.
7. Li W, Fenollar F, Rolain J-M et al. Genotyping reveals a wide heterogeneity of *Tropheryma whippelii*. *Microbiology* 2008;154:521-527.
8. Martinetti M, Biagi F, Badulli C et al. The HLA alleles DRB1\*13 and DQB1\*06 are associated to Whipple's disease. *Gastroenterology* 2009;136:2289-2294.
9. Moos V, Kunkel D, Marth T et al. Reduced peripheral and mucosal *Tropheryma whippelii*-specific Th1 response in patients with Whipple's disease. *J Immunol* 2006;177:2015-2022.
10. Paultley JW. A case of Whipple's disease (intestinal lipodystrophy). *Gastroenterology* 1952;22:128-133.
11. Keinath RD, Merrell DE, Vlietstra R et al. Antibiotic treatment and relapse in Whipple's disease. Long-term follow-up of 88 patients. *Gastroenterology* 1985;88:1867-1873.
12. Feurle GE, Junga NS, Marth T. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. *Gastroenterology* 2010;138:478-486.
13. Fenollar F, Raoult D. Infection: How should classic Whipple disease be managed? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:246-248.
14. Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H et al. Failure and relapse after treatment with trimethoprim/sulfamethoxazole in classic Whipple's disease. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2005-2012.
15. Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H et al. Successful treatment of immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple's disease using thalidomide. *J Infect* 2010;60:79-82.

16. Feurle GE, Moos V, Schinnerling K et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple disease. A cohort study. *Ann Intern Med* 2010;153:710-717.
17. von Herbay A, Maiwald M, Ditton HJ et al. Histology of intestinal Whipple's disease revisited. A study of 48 patients. *Virchows Arch* 1996;429:335-343.
18. Fenollar F, Laouira S, Lepidi H et al. Value of *Tropheryma whipplei* Quantitative Polymerase Chain Reaction Assay for the Diagnosis of Whipple Disease: Usefulness of Saliva and Stool Specimens for First-Line Screening. *Clin Infect Dis* 2008;47:659-667.
19. Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H et al. Evidence of lifetime susceptibility to *Tropheryma whipplei* in patients with Whipple's disease. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1188-1189.
20. Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy. *Lancet* 2004;363:1209-1219.
21. Narita M, Ashkin D, Hollender ES et al. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:157-161.