



Maladie de Whipple

Manifestations neurologiques (*Neuro-Whipple*)

Gilles Edan
Enseignement du DES de neurologie
14 Mars 2014

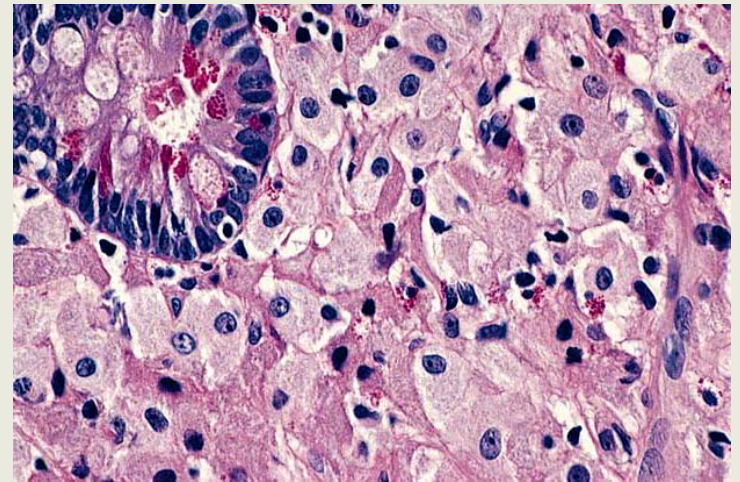


Généralités

- Rare et méconnue
- L'évolution spontanée de la maladie est longue, marquée par des épisodes de rémission et de rechutes, évoluant jusqu'à la mort en absence de traitement antibiotique
- Fréquence du neuro-Whipple dans le cadre de la maladie de Whipple dans la littérature:
 - de 5 % jusqu'à 90% d'après les examens post-mortem
 - inaugural dans 20%

Etiologie

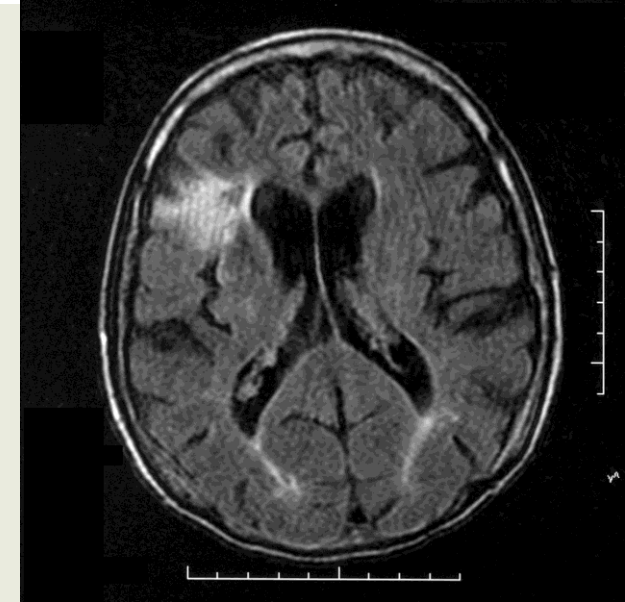
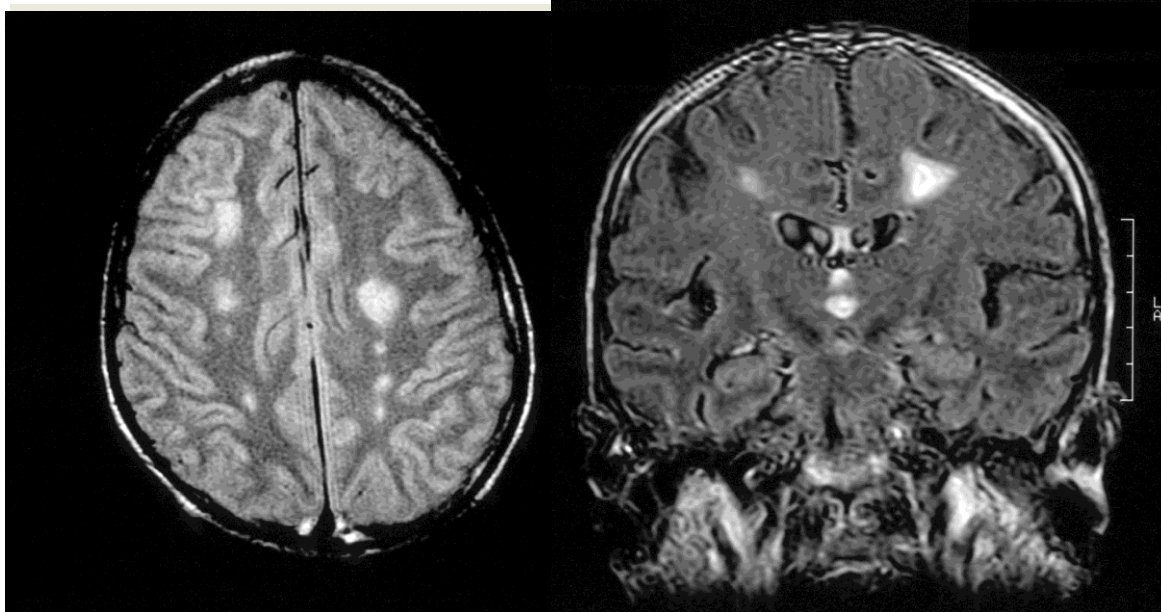
- Germe dit émergent *Tropheryma whipplei*, à gram positif de la famille des actinomyces, à multiplication intra cellulaire, probable germe commensal du tube digestif
- Il existe un facteur génétique probable (plus fréquent chez les hommes et chez les porteurs du HLA B-27).
- Quelques vignettes pour illustrer la grande diversité des tableaux neurologiques



Should we systematically perform central nervous system imaging in patients with Whipple's endocarditis ?

Besnard S, Cady A, Flecher E, Fily R, Revest M, Arvieux C, Donnio PY, Michelet C, Tattevin P.

Am J Med 2010; 123(10) :962.



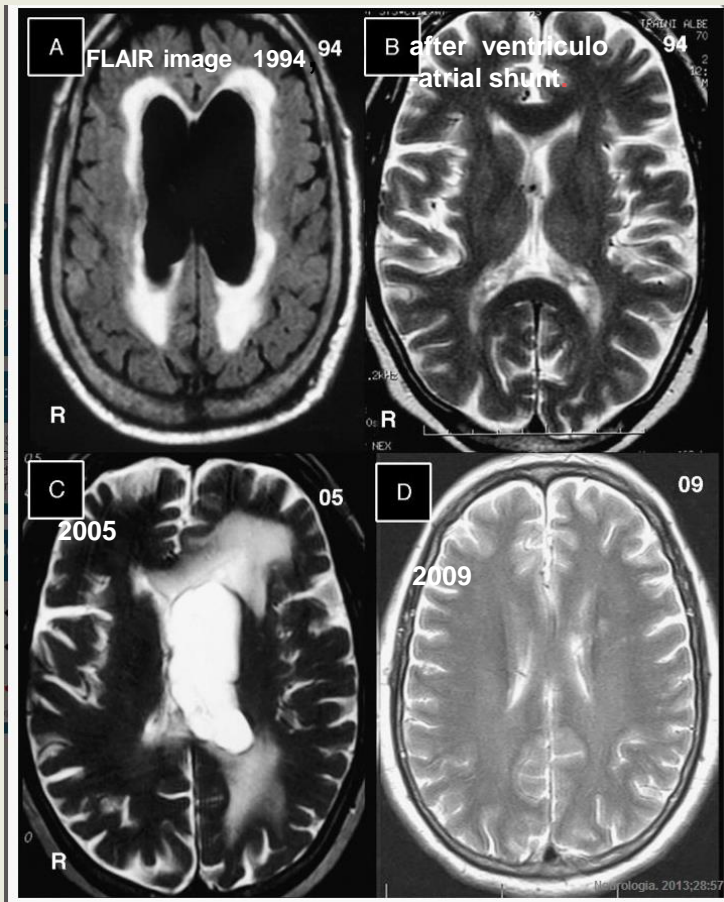
Homme de 58 ans , hospitalisé pour perte de poids, 37° 8, dépression
Endocardite tricuspidienne (echo)
LCR Normal
Dg BJéjunale : macrophages PAS +, PCR +

Homme de 56 ans, dyspnée,
Perte de poids, fièvre
Tr mnésiques
LCR : 17 cel. PCR –
Valve PCR +

Whipple's disease: Multiple systemic and neurological relapses

R.O. DOMÍNGUEZ A, C. MÜLLER A, I. DAVOLOS A, P. MACKETH B, E. ARIAS C, A.L. TARATUTO C

Neurologia 2013; 28 (1): 57-64



•,né 1928, Mal de Whipple 1991

•A 66 ans (1994): tr marche avec hydrocéphalie (A)
Traité par dérivation et Bactrim (B)

• À 72 ans (2005) , épisode confusionnel (C)
Traité par dérivation et Bactrim
A 77 (2010) , asymptomatique (D)

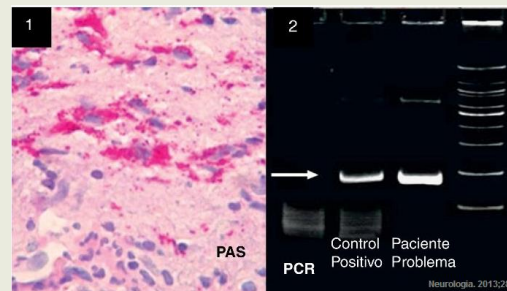


Figure 2. (1) Biopsy sample of brain and intraventricular adhesion tissue subjected to periodic acid Schiff test (PAS+), revealing lymphocytes and macrophages containing material consistent with TW bacteria. (2) Polymerase chain reaction (PCR) test; TW detected with 16s ribosomal RNA sequencing. These oligonucleotides can detect fragments of 160 base pairs in the presence of bacterial DNA. The white arrow indicates the intense white band in the column indicating our patient sample, compared to a positive control.

MRI of recurrent isolated cerebral Whipple's disease

Fuldem Yıldırım Dönmez, Esra Meltem Kayahan Ulu, Ceyla Başaran, Müge Ünlükaplan, Arzu Uyuşur, Mahir Yıldırım, Esra Özgül
Diagn Inter Radiol 2010; 16: 112-115.

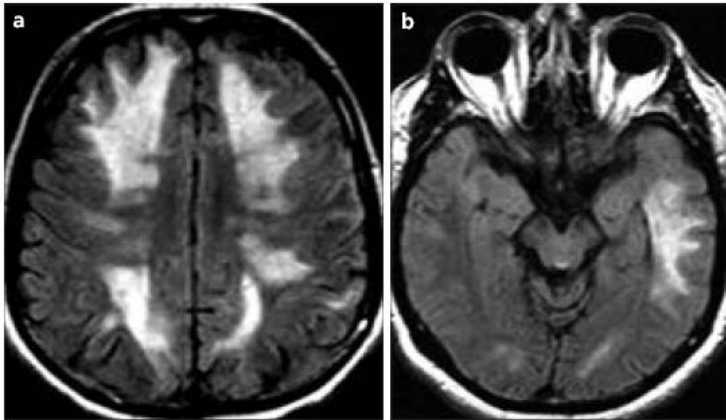


Figure 1. a, b. Initial cranial MRI examination. Axial FLAIR images of the frontal, parietal and temporal lobes show diffuse hyperintensity.

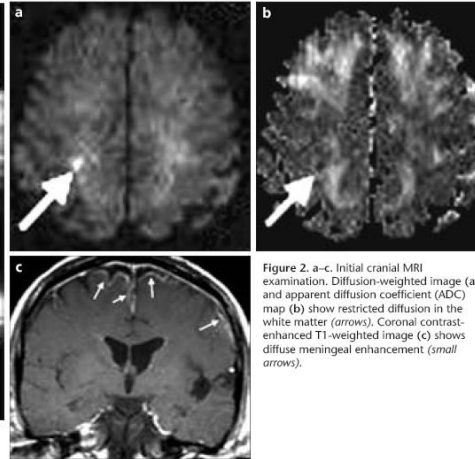


Figure 2. a-c. Initial cranial MRI examination. Diffusion-weighted image (a) and apparent diffusion coefficient (ADC) map (b) show restricted diffusion in the white matter (arrows). Coronal contrast-enhanced T1-weighted image (c) shows diffuse meningeal enhancement (small white arrows).

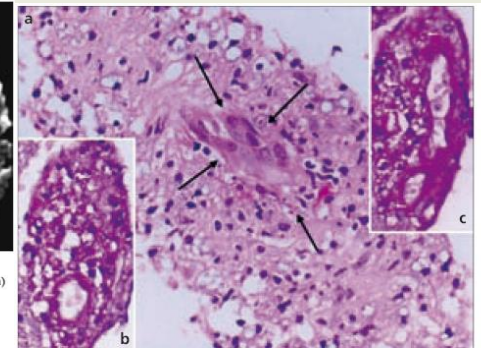


Figure 3. a-c. Histopathologic images. Perivascular macrophage infiltration around the minimally reactive endothelial cells of the vessel (large black arrows, a) in the brain parenchyma. Note the PAS-positive (b) and diastase-resistant (c) microorganisms (small white arrows).

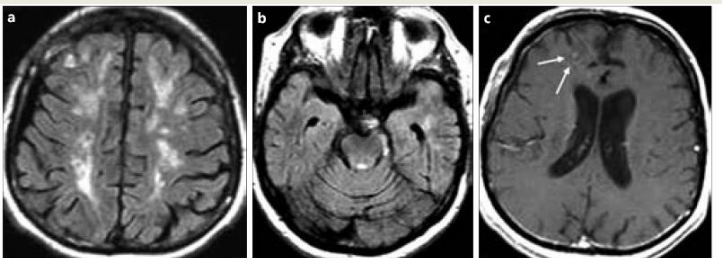


Figure 4. a-c. Follow-up MRI examination. Axial FLAIR images of the frontal, parietal, and temporal lobes (a, b) show regression of the lesions. Contrast-enhanced axial T1-weighted image (c) shows no meningeal enhancement; however, parenchymal enhancement at the areas of the infarcts is seen (arrows).

H 68 ans, **tableau aigu** avec céphalée, nausée
Fièvre 39° , confusion, dysarthrie, paraplégie
Crises d'épilepsie suivi d'un état mutique
Biopsie cérébrale:macrophages PAS+,PCR –
Tt ceftriaxone et Bactrim
Récupération à 1 an

Whipple's disease: Presentation of an unusual case with isolated cerebral involvement

S. LOMBARDO GALERA A, ¹, E. ROLDÁN ROMERO A, F. BRAVO RODRÍGUEZ A

Neurologia. 2013; 28 (5): 317-324.

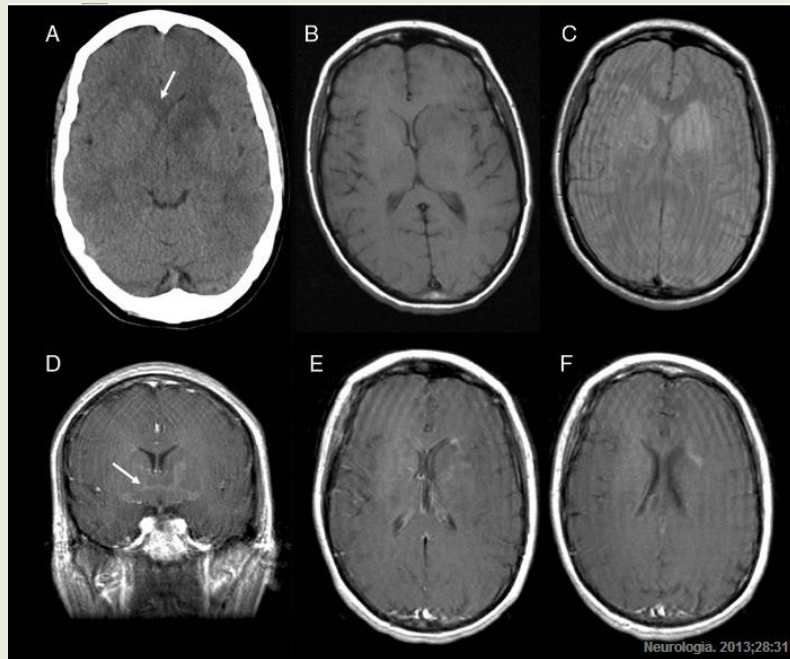
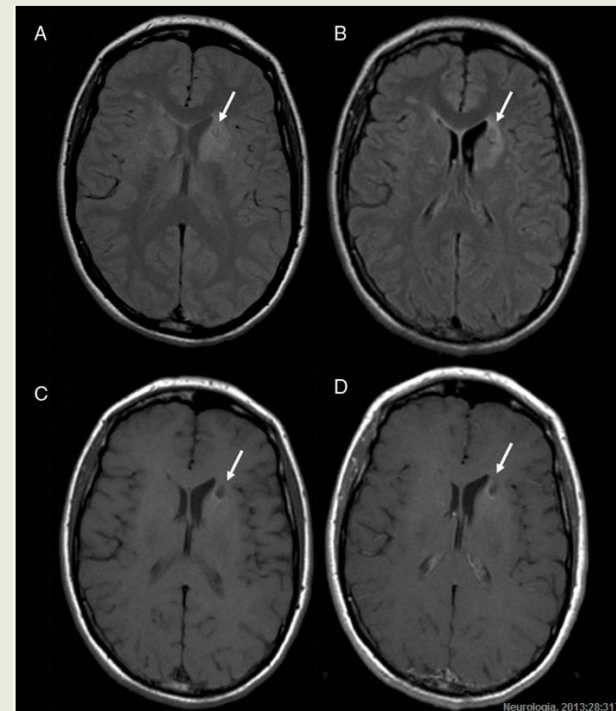


Figure 1. CT without contrast (A) performed upon arrival of the patient shows a hypodense area affecting the left caudate and lentiform nuclei and the internal capsule. Note the hypodense area extending contralaterally along the edge of the corpus callosum. MR images taken 18 hours later revealed hypointensities in the same regions described by the CT scan in T1-weighted sequences and hyperintensity in DP-weighted sequences. Administration of paramagnetic contrast (D–F) yielded distinct, heterogeneous and mainly peripheral areas of enhancement clearly showing the lesion's contralateral extension through the anterior commissure (arrow in D).

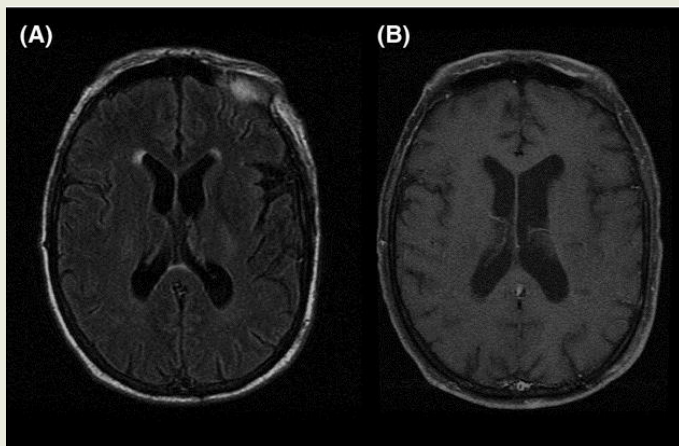
- Femme 30 ans, pas d'ATCD ,**épisode aigu** avec céphalée, paresthésies brachio-faciales droites,
- Puis aboulie, hypersomnie, incontinence urinaire
- Biopsie N caudé droit : macrophages PAS +,PCR +
- Evolution favorable sous traitement



Isolated CNS Whipple disease with normal brain MRI and false-positive CSF 14-3-3 protein.

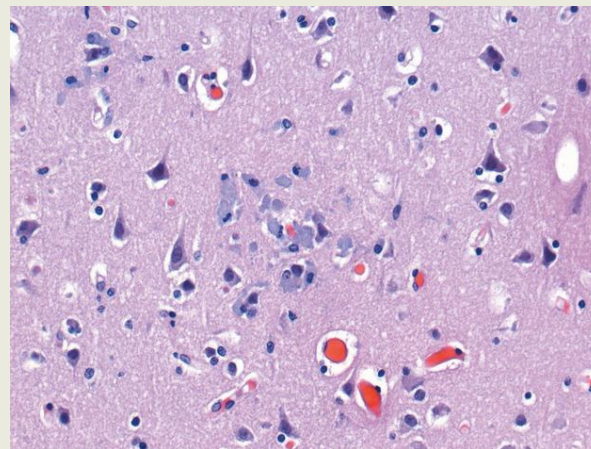
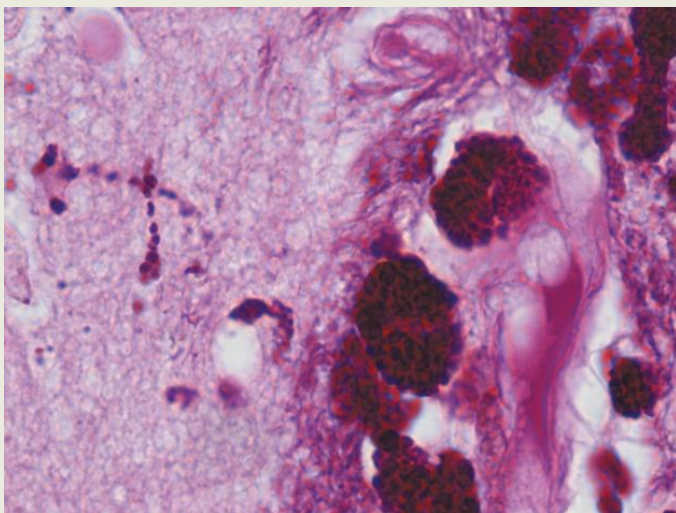
Victor W Sung, Michael J Lyerly, Kenneth B Fallon, Khurram Bashir
Brain and Behavior: 2012; 2 (6); 838-843.

MRI images obtained on admission. (A) Axial FLAIR image that is unremarkable, without any significant hyperintensities. (B) Axial T1-weighted postcontrast image that is unremarkable, showing no abnormal areas of enhancement.



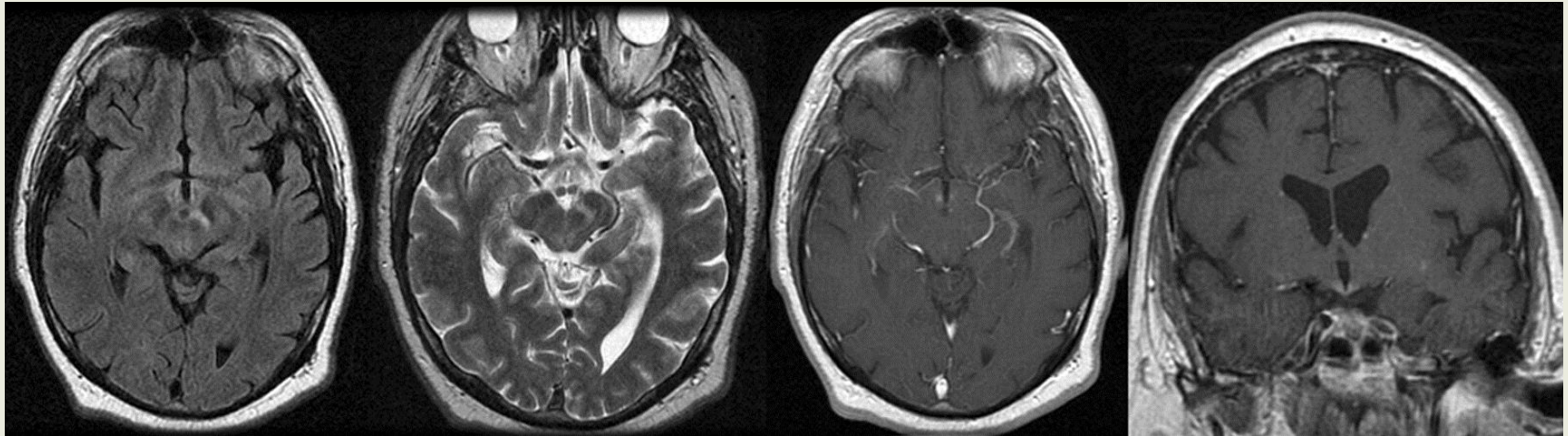
- Homme de 42 ans
- avec un tableau sur 18 mois
- de démence progressive
- paralysie supranucléaire,
- myoclonie,
- ataxie ,
- à IRM et CSF normaux
- 14-3-3 positif !
- décédé

Free *Tropheryma whipplei* organisms in neuropil (left) adjacent to a perivascular region where numerous intracellular *T. whipplei* organisms are present within macrophages ($\times 1000$, PAS with diastase).



Macrophages having distended, pale basophilic cytoplasm in cerebral cortex ($\times 200$, hematoxylin and eosin).

Axial noncontrast FLAIR and fast spin-echo T2 MR images as well as postgadolinium axial and coronal T1 images demonstrate a 9-mm focus of enhancing abnormal T2 signal intensity without mass effect within the inferomedial aspect of the hypothalamus bilateral...

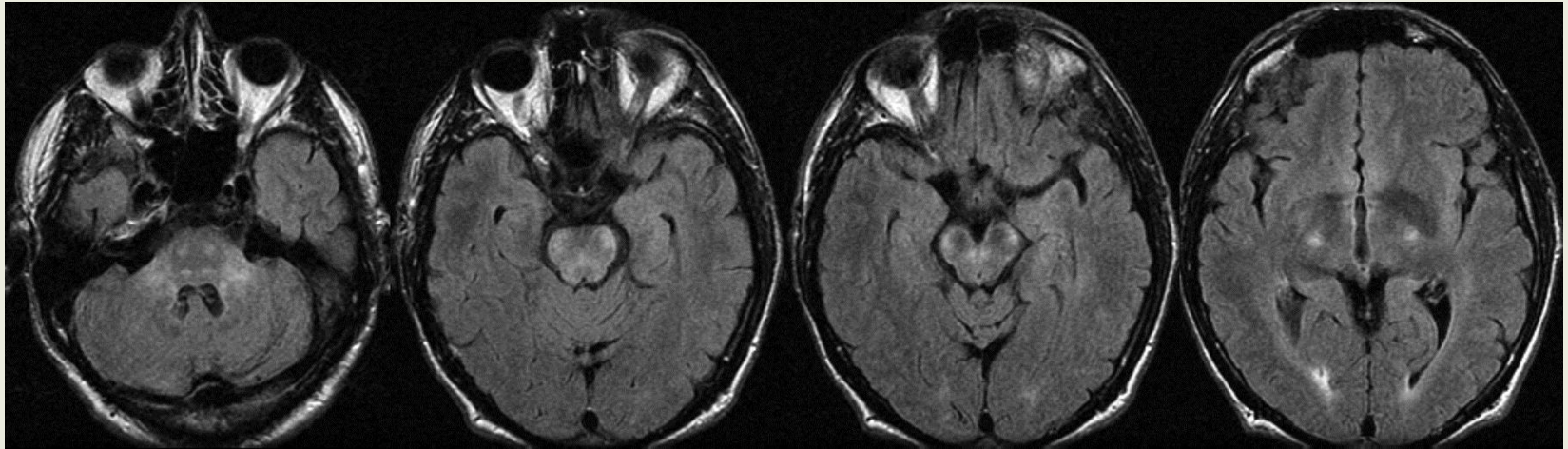


Homme de 54 ans, tr. Neurologiques, d'évolution subaigu associant hypersomnie, perte de poids, dysarthrie, confusion et démarche ataxique
Dg : PCR + LCR et BJ + prélèvement endoscopique .
Evolution favorable sous Tt

Black D et al. AJNR Am J Neuroradiol 2010;31:1493-1497



Axial noncontrast FLAIR MR images demonstrate bilaterally symmetric T2 signal-intensity abnormality without mass effect, involving the corticospinal tracts, brain stem, and brachium pontis.

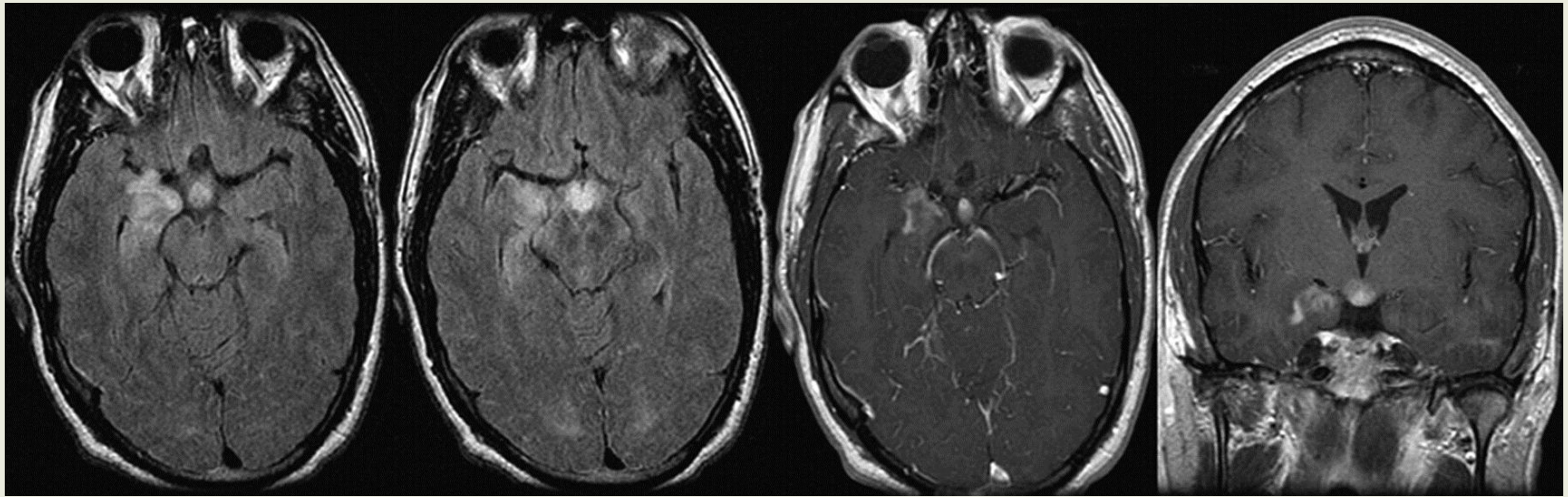


Homme de 59 ans, tableau progressif sur quelques mois avec marche ataxique, quadriparésie (fauteuil roulant) dysarthrie, dysphagie, diplopie, tr cognitifs
PCR +CSF ; BJ –
Bonne récupération sous traitement à 6 ans (1 canne)

Black D et al. AJNR Am J Neuroradiol 2010;31:1493-1497



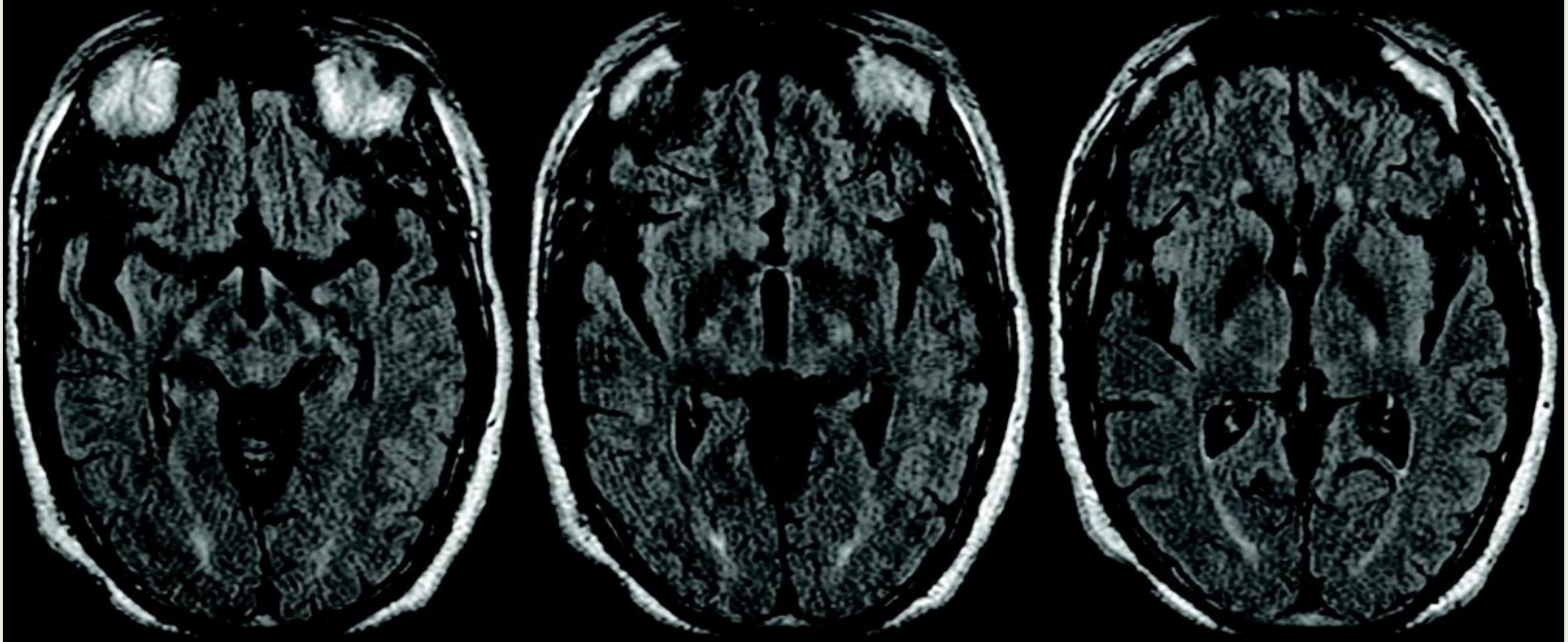
Axial noncontrast FLAIR and axial and coronal T1 postgadolinium images demonstrate enhancing abnormally increased T2 signal intensity in the hypothalamus and anteromedial aspect of the right temporal lobe, including the hippocampal head.



Homme de 38 ans , ATCD whipple digestif diagnostiqué et traité à 28 ans,
Tableau aigu avec céphalée, diplopie et crises hallucinatoires olfactives
PCR + LCR, PCR – sérum
Guérison sous traitement

Black D et al. AJNR Am J Neuroradiol 2010;31:1493-1497

Axial noncontrast FLAIR images demonstrate symmetric high T2 signal intensity in the hypothalami and corticospinal tracts.



Homme 40 ans, ATCD Whipple digestif à 35 ans traité
Tableau progressif avec déclin cognitif depuis 6 mois, hypothermie, paralysie
de verticalité, myorhythmies oculo masticatoires
PCR (serum/LCR) -, BJ +

Performance diagnostique des examens complémentaires:

- IRM positif 4/7
- PCR LCR 6/7
- PCR sérum 1/7
- Biopsie jéjunale 4/7

Souligne la tendance à la symétrie des lésions et l'atteinte de la substance grise dans certains territoires du SNC :hypothalamus, protubérance, lobe temporal interne

Central nervous system involvement in Whipple disease : clinical study of 18 patients and long term follow-up.

Compain C, Sacre K, Klein, Vital-Durand D, Houeto JL, De Brouker T, Raoult D, Papo I

- 18 patients (10 hommes, 8 femmes)
- Âge moyenne 47 ans (30-56)
- 11 classiques Maladie de Whipple + atteinte du SNC
- 4 infections isolées du SNC.
- 3 ont eu un épisode neurologique alors qu'ils avaient été préalablement traités pour une maladie de Whipple

Central nervous system involvement in Whipple disease : clinical study of 18 patients and long term follow-up.

Compain C, Sacre K, Klein, Vital-Durand D, Houeto JL, De Brouker T, Raoult D, Papo I

Medecine 2013; 92(6): 324-30.

- **Tableau encéphalitique aigu 17%**
 - Confusion, Hallucinations
 - état de mal
 - coma
- **Tableau encéphalitique chronique (tr cognitifs) : 61%**
 - tr mémoire
 - Deficit attentionnel, Sd frontal typique
 - Hypersomnie
- **Mouvements anormaux : 39%**
 - Myoclonies
 - Mouvements choréiques
 - Myorhythmies oculo-masticatoires
- **Autres atteintes**
 - Sd pyramidal : 44%
 - Sd extra-pyramidal : 33%
 - Sd cerebelleux statique : 11%
 - Ophtalmoplégie : 17%

Central nervous system involvement in Whipple disease : clinical study of 18 patients and long term follow-up.

Compain C, Sacre K, Klein, Vital-Durand D, Houeto JL, De Brouker T, Raoult D, Papo I

■ IRM

- Lésion unique, pseudo tumorale : 35%
- Lésions multiples (temporal median, tronc cerebral, hypothalamus, thalamus) : 23%
- Atrophie cortical : 18%
- d'allure ischémique : 23%
- Normal : 35%
- Pachymeningite : 12%
- Moelle : 12%

■ LCR :

- Normal : 62%
- PCR positif : 92% tested CSF
- 4 PAS + cerebral biopsies

Central nervous system involvement in Whipple disease : clinical study of 18 patients and long term follow-up.

Compain C, Sacre K, Klein, Vital-Durand D, Houeto JL, De Brouker T, Raoult D, Papo I

TRAITEMENT

- Durée moyenne 2 ans (1-7 ans)
 - Soit monothérapie (Bactrim, doxycycline, cephalosporine 3ièm generation)
 - Soit combinaison suivi par monothérapie
- **Evolution**
 - Favorable pour 78% (séquelle modérée ou légère 9/14)
 - 13 ont arrêté leur traitement sur une durée de 4 ans
 - Amélioré par rapport aux publications passées : 25% de décès, 25% de handicaps majeurs

Présentation générale

A/ Symptômes – non neurologiques

- Polyarthralgies et arthrites migratrices
- Troubles digestifs : diarrhée chronique, malabsorption
- Fièvre prolongée, perte de poids
- Adénopathies
- Atteinte ophtalmologique : uvéite, névrite optique, rétinite
- Endocardite à hémoculture négative

Parfois anciens et donc à rechercher par l'interrogatoire ...

Présentation générale

B/ Symptômes neurologiques

■ Tableau d'encéphalopathie

- Confusion, tr de la vigilance
- Tr psychiatriques
- Démence

■ Troubles oculomoteurs

- Ophthalmoplégie supranucléaire (surtout verticale)
- Parfois associé à un Sd Parkinsonien
- Paralysie oculomotrice ou ophthalmoplégie internucléaire plus rare

Présentation générale

B/ Symptômes neurologiques

■ **Mouvements anormaux**

- Myoclonies des membres, de la face
- Myorhythmies squelettiques oculo-faciale , associant nystagmus pendulaire lent et myoclonies des membres et de la face
- Myorhythmies oculomasticatoires associant un nystagmus pendulaire lent , de contractions synchrones et rythmiques des muscles masticateurs pendant 1/sec associé à une paralysie supranucléaire verticale (dans 20% des cas)

■ **Autres**

- Céphalées pouvant traduire une méningite chronique
- Oédème papillaire
- Accident vasculaire cérébral évoquant une vascularite du SNC
- Convulsions..
- Symptomatologie musculaire, du système nerveux périphérique, médullaire...

Présentation générale

C/ Diagnostic Positif

- Outil diagnostique manquant (pas de possibilité d'isolement et de culture du germe dit émergent *Tropheryma whippelii*): depuis peu existe un test diagnostique par PCR d'une grande spécificité et d'une grande sensibilité..
- **Examens complémentaires**
 - **Biologie de routine**
 - CRP >
 - Etude du LCR : Normal ou parfois pléiocytose et élévation de la protéinorachie
 - **Neuro-imagerie**
 - Normale
 - Anormale
 - Unique ou multiple
 - Substance grise (cortex N Gris) ou substance blanche
 - Sus ou sous tentorielles
 - Avec ou sans oedème
 - Hypo T1 et hyper T2 avec gado +(homogène ou en anneau)
 - Prise de contraste méningée possible
 - Aspect d'hydrocéphalie possible
 - Affectant plus volontiers les lobes temporaux

Présentation générale

C/ Diagnostic positif

- A Visée diagnostic positif
 - Examen histologique d'une biopsie de muqueuse duodéno-jéjunale, montrant des macrophages spumeux contenant du matériel PAS + dans la lamina propria.. En microscopie électronique : bacille en bâtonnets , intracellulaire gram positif dans les macrophages
 - L'utilisation de la PCR par amplification du gène 16 SrARN de *Tropheryma Whipplei* est d'une grande sensibilité et spécificité, et peut être utilisé sur les liquides de ponction (LCR ++) ou les fragments tissulaires (duodénum, jéjunum, fragment de biopsie cérébral)

Présentation générale

C/ Diagnostic différentiel

- **Devant un tableau d'encéphalopathie :**
 - Mal d'Alzheimer
 - MCJ si myoclonies associées
 - Encéphalite limbique paranéoplasique
 - E. carencielle si malabsorption
- **Devant un Sd Parkinsonien + ophtalmoplégie supranucléaire :** une PSP de Steele Richardson
- **Devant une méningoencéphalite avec atteinte temporale :** une E herpétique
- **Devant une affection touchant l'hypothalamus :** une sarcoïdose, lymphome, gliome
- **Devant des AVC multiples (endocardite) :** une vascularite du SNC

Présentation générale

D/ Traitement

- Antibiotiques à bonne pénétration de la barrière
- Ceftriaxone 2g IV deux fois/jour pdt 1 mois
- Suivi par cotrimoxazole 1 an (P. Tattevin)
- Efficacité contrôlée par des PCR répétés dans le LCR et dans la biopsie jéjunale.

CONCLUSIONS

- Neuro Whipple
- Challenge diagnostique
- Diagnostic précoce = Guérison
- Y penser, y penser encore...