

Roksana Duszkiewicz¹, Justyna Gacek^{1,2}, Filip Hajdrowski¹, Agnieszka Greń¹,
Krzysztof Silski¹, Miłosz Gołyszny¹, Tomasz Ludyga¹

¹Koło Naukowe Farmakologii, Zakład Farmakologii Katedry Farmakologii, Wydział Nauk Medycznych,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Katedra Biochemii i Biologii Molekularnej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Akademia Techniczno-Humanistyczna
w Bielsku-Białej

Analiza zaburzeń neuropsychiatrycznych wywołanych infekcją *Tropheryma whipplei*

*Analysis of neuropsychiatric disorders caused by infection
Tropheryma whipplei*

Abstract

Whipple's disease is a rare, chronic systemic infection caused by gram-positive *Tropheryma whipplei* actinobacterium. So far, the reasons for the *Tropheryma whipplei* infection have not been explained. Clinical symptoms are non-specific and may suggest other diseases, mainly gastrointestinal disease. Nervous system symptoms such as personality disorders, behavioral disorders, depressive symptoms and disturbances of consciousness are also observed.

The aim of the study is to collect information on neuropsychological disorders found in Whipple's disease.

Central nervous system (CNS) involvement can take place in three cases: classic form, in the relapse of previously treated classic form (with changes in the digestive system) and in isolated CNS infection (without evidence of gastrointestinal involvement by *T. whipplei*). Neurological disorders resulting from CNS involvement are variable and may be similar to other diseases of the nervous system. Treatment is difficult due to the long-term course of the disease and non-specificity of its symptoms, which is why the problem is the selection of effective pharmacotherapy. Untreated disease results in worsening neuropsychological disorders. Pharmacotherapy involves the use of antibiotics. The use of antibacterial therapy reduces the risk of recurrence of clinical symptoms.

Psychiatry 2020; 17, 4: 224–228

Key words: Whipple's disease, *Tropheryma whipplei*, neuropsychological disorder

Wstęp

Choroba Whipple'a jest rzadkim, przewlekłym zakażeniem układowym wywołanym przez gram-dodatnie aktynobakterie *Tropheryma whipplei* [1]. Pierwszy przypadek został opisany w 1895 roku, ale wówczas nie uznano go za odrębną jednostkę chorobową [2]. Choroba ta została sklasyfikowana po raz pierwszy przez George'a Hoyta Whipple'a w 1907 roku jako lipodystrofia jelitowa [3], a jej bakteryjne podłoże potwierdzono dopiero w 1961

roku za pomocą mikroskopii elektronowej [4]. Choroba Whipple'a powoduje głównie zaburzenia funkcjonowania układu pokarmowego [3], jednak obserwuje się również u pacjentów objawy ośrodkowe [5], kardiologiczne [6] oraz zaburzenia widzenia [7].

Etiologia i epidemiologia

Czynnikiem etiologicznym choroby są gram-dodatnie laseczki *Tropheryma whipplei* (*T. whipplei*), należące do rodziny *Cellulomonadaceae*, które zostały zidentyfikowane w 1992 roku [1, 8]. Odkrycie to poprzedzono badaniami łańcuchową reakcją polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) na bakteryjnym 16S rybosomalnym RNA obecnym w biopłacie jelita, po-

Adres do korespondencji:

Roksana Duszkiewicz
Koło Naukowe Farmakologii
Zakład Farmakologii Katedry Farmakologii
Wydział Nauk Medycznych SUM
ul. Medyków 18, 40–752 Katowice
e-mail: roksana.duszkiewicz@gmail.com

brany od pacjenta z chorobą Whipple'a [9]. Laseczka *T. whipplei* jest jednym z przykładów mikroorganizmów, które wywołują choroby u ludzi, ale nie mogą być hodowane *in vitro* [8]. Wyniki badań filogenetycznych wykazały jej bliski związek z typowymi bakteriami środowiskowymi zamieszkującymi stratosferę i hydrosferę [10], co z kolei wyjaśniałoby napotymane trudności hodowli w warunkach laboratoryjnych [11]. Dotychczas w pełni nie wyjaśniono przyczyn zakażenia. Wyniki badań epidemiologicznych, w tym kilku przypadków rodzinnych, wskazują na uwarunkowaną genetycznie podatność na zakażenie, związaną z obecnością antygenów leukocyarnych HLA-27 [7]. Stwierdzono również, że w organizmie człowieka uszkodzone limfocyty pomocnicze T typu 1 odgrywają kluczową rolę w rozwoju zakażeń *T. whipplei* [12]. Inną sugerowaną przyczyną rozwoju zakażenia mogą być zmiany aktywności układu immunologicznego pacjentów, u których pod wpływem infekcji zwiększa się uwalnianie interleukiny 4 (IL-4, *interleukine 4*). Dochodzi ponadto do zahamowania uwalniania cytokin prozapalnych aktywujących makrofagi oraz spadku uwalniania interferonu γ i IL-12 [13–15].

Choroba Whipple'a jest rzadkim zaburzeniem, może więc być nieprawidłowo rozpoznana lub nierozpoznana z powodu występowania nietypowych objawów. Dość ogólną egzemplifikacją jest fakt, że na całym świecie opisano mniej niż 1000 przypadków [16]. Choroba ta częściej występuje u mężczyzn w średnim wieku niż u kobiet (w stosunku 9:1) oraz częściej u osób rasy kaukaskiej [2]. Zauważono również, że większość pacjentów stanowią osoby związane zawodowo z branżą budowlaną i rolnictwem, które mają kontakt z glebą oraz zwierzętami [17].

Diagnostyka

W 1949 roku po raz pierwszy zostały opisane PAS-dodatnie (*periodic acid + Schiff reagent*) makrofagi w wycinkach pobranych z jelita cienkiego u pacjentów z chorobą Whipple'a [18]. Rozpoznanie omawianej choroby ustala się na podstawie dodatnich wyników badań histopatologicznych i mikrobiologii molekularnej bioptatów na obecność PAS-dodatnich makrofagów w błonie śluzowej dwunastnicy i/lub jelita cienkiego [19]. Oprócz jelita cienkiego, PAS-dodatnie makrofagi mogą być obecne również w jelicie grubym, żołądku, sercu, płucach, wątrobie, trzustce, nerkach, płynach ustrojowych, a także w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [12, 20–22]. Przy diagnozowaniu choroby Whipple'a należy wziąć pod uwagę możliwość występowania innych chorób takich jak histoplazmoza, makroglobulinemia oraz zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*), w których rów-

nież występują makrofagi PAS-dodatnie. Do rozpoznania można zastosować ponadto techniki immunohistochemiczne (IHC, *immunohistochemical*) ze specyficznymi przeciwciałami przeciwko *T. whipplei*.

Według kryteriów diagnostycznych zaproponowanych przez Louisa i wsp. [23] zajęcie OUN w przebiegu choroby Whipple'a można rozpoznać, gdy u pacjenta występują:

- miorytmia oczna i/lub
- pozytywny wynik biopsji tkanki mózgu (komórki PAS-dodatnie) i/lub pozytywny wynik analizy PCR.

Wśród testów używanych w badaniach neuropsychologicznych do oceny deficytów poznawczych u chorych z podejrzeniem zajęcia OUN stosowane są: test Mini Mental (MMSE, *Mini Mental State Examination*), test rysowania zegara (CDT, *Clock Drawing Test*), test łączenia punktów (TMT, *Trial Making Test*), Skala depresji Becka (BDI, *Beck Depression Inventory*), test pamięci wzrokowej Bentona (BVRT, *Benton Visual Memory Test*), test 15 słów Reya (RAVLT, *Rey Auditory Verbal Learning Test*) [22].

Objawy kliniczne

Objawy kliniczne są niespecyficzne i mogą sugerować inne choroby, w tym głównie choroby układu pokarmowego. Choroba Whipple'a charakteryzuje się gorączką, biegunką, utratą masy ciała, limfadenopatią (powiększeniem węzłów chłonnych), zapaleniem wielostawowym [24]. U niektórych pacjentów obserwuje się objawy zajęcia OUN [5] oraz objawy sercopochodne, takie jak zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia oraz zapalenie wsierdzia [6]. Dodatkowo mogą wystąpić zaburzenia układu wzrokowego, które obejmują między innymi zapalenie błony naczyniowej, siatkówki, rogówki, naczyniówki oraz porażenie mięśni odpowiedzialnych za ruchy gałek ocznych [7]. Wyniki badań laboratoryjnych chorych wskazują głównie na wzrost parametrów zapalnych, hipokaliemię, hipoalbuminemię, niedokrwistość mikrocytarną oraz niedobory witamin B i D, będące wynikiem złego wchłaniania [25]. W przypadku niepodjęcia leczenia przebieg choroby może być trój etapowy. Pierwszy etap to niespecyficzne dolegliwości stawowe i stany podgorączkowe, drugi — dolegliwości gastroenterologiczne powodujące znaczną utratę masy ciała w krótkim czasie, natomiast etap trzeci — kacheksja i powiększenie węzłów chłonnych [5, 26].

Objawy ze strony układu nerwowego

Pierwszy przypadek zajęcia OUN w przebiegu choroby Whipple'a został opisany w 1958 roku [27] i od tego czasu systematycznie poszerza się zakres wiedzy dotyczącej tego zaburzenia. Zajęcie OUN jest trzecim głównym objawem choroby (10–43% pacjentów) [24, 28], a zaburzenia neurologiczne są różnorodne i mogą

być podobne do innych chorób układu nerwowego [24, 29]. Różna jest częstość występowania objawów ośrodkowych u pacjentów z chorobą Whipple'a. Niektórzy autorzy opisywali zaburzenia ze strony OUN u niemal połowy pacjentów [23, 29]. Opisano jednak również przypadki bezobjawowego zajęcia OUN, które zostały zidentyfikowane pośmiertnie [29]. W związku z tym pojawiły się przypuszczenia, że wszyscy pacjenci z chorobą Whipple'a mają zajęcie OUN, pomimo braku objawów klinicznych i potwierdzających wyników badań laboratoryjnych oraz radiologicznych [30].

Kolonizacja OUN może mieć miejsce w trzech przypadkach: klasycznej postaci, w nawrocie wcześniej leczonej klasycznej postaci (ze zmianami w układzie pokarmowym) oraz w izolowanej infekcji OUN (bez dowodów zajęcia układu pokarmowego przez *T. whipplei*) [28, 29]. Compain i wsp. [31] przedstawili charakterystykę 18 pacjentów z chorobą Whipple'a, u których potwierdzono manifestacje ośrodkowe. Badania zostały wykonane na grupie 8 kobiet i 10 mężczyzn w wieku 30–56 lat. Wśród pacjentów znajdowały się zarówno osoby z klasyczną postacią choroby, z nawrotem choroby oraz przypadki izolowanej infekcji OUN. Analizowano objawy kliniczne, wyniki badań diagnostycznych i laboratoryjnej oceny płynu mózgowo-rdzeniowego, dodatkowo oceniano wyniki obrazowania mózgu oraz przeanalizowano sposób i efekty leczenia wszystkich pacjentów. Objawy neurologiczne z różnym nasileniem występowały u każdej z badanych osób. Obserwowano upośledzenie funkcji poznawczych (11 pacjentów), objawy uszkodzenia górnego neuronu ruchowego (8 pacjentów), objawy pozapiramidowe (6 pacjentów), bóle głowy (5 pacjentów), zaburzenia snu (4 pacjentów), nieprawidłowe ruchy mimowolne (4 pacjentów), miorytmie oczne (3 pacjentów), zapalenie nerwu wzrokowego (3 pacjentów), ataksję mózdzkową (2 pacjentów), padaczkę (2 pacjentów), zapalenie rdzenia kręgowego (2 pacjentów). Ponadto w przebiegu choroby Whipple'a wskazuje się również na występowanie postępującego porażenia nadjądrowego, miorytmii mięśni ocznych, twarzowych i żwaczy. Rzadziej obserwowana jest neuropatia, miopatia, zapalenie mózgu czy opon mózgowo-rdzeniowych [22, 31, 32]. Zaburzenia poznawcze są najczęstszymi objawami u pacjentów z chorobą Whipple'a (ok. 70% przypadków) [32]. Obserwowano również zaburzenia osobowości, zaburzenia zachowania, objawy depresyjne oraz zaburzenia świadomości [12, 33, 34]. W Polsce interesujący przypadek pacjenta z chorobą Whipple'a z zajęciem OUN opisany został w „Psychiatrii Polskiej” w 2013 roku [22]. Dotyczył 54-letniego mężczyzny ze zdiagnozowaną i leczoną od 10 lat chorobą. Pierwszymi objawami sugerującymi zajęcie OUN były zaburzenia zachowania

i otępienie, obejmujące: apatię, zaburzenia pamięci, nastroju oraz zaburzenia snu, przy czym brakowało objawów ze strony układu pokarmowego. Nietypowe było pojawienie się objawów neurologicznych i neuropsychologicznych podczas remisji gastroenterologicznej i w trakcie stosowania antybiotykoterapii. Według dostępnych danych stosowanie antybiotyków powinno zmniejszać objawy otępienne i zaburzenia behawioralne. Autorzy sugerowali wykonywanie testów neuropsychologicznych w celu oceny przyczyn występujących zaburzeń, które mogą być nie tylko objawem samej choroby i postępującego otępienia, ale również reakcją chorego na długi i uciążliwy przebieg choroby. Dodatkowo testy te mogłyby posłużyć do oceny skuteczności zastosowanych leków, których nieskuteczność może być spowodowana pogarszającym się stanem pacjenta [33].

Leczenie

Właściwy wybór skutecznego leku jest uznawany za zasadniczą część terapii choroby Whipple'a, by równocześnie zmniejszyć ryzyko nawrotów zaburzeń OUN w przyszłości [35, 36]. Nieleczona choroba Whipple'a ma złe rokowanie i powoduje 100% śmiertelności, średnio po roku od przerwania leczenia [33]. Terapia polega na stosowaniu antybiotyków przenikających przez barierę krew-mózg (m.in. ceftriakson) [37] lub na stosowaniu przez 12 miesięcy ko-trimoksazolu [38]. Zastosowanie terapii przeciwbakteryjnej zmniejsza ryzyko nawrotów objawów klinicznych. Ko-trimoksazol jest szczególnie skuteczny w leczeniu pacjentów z objawami ośrodkowymi, a jego stosowanie poprawia lub przynajmniej stabilizuje przebieg choroby [29]. Nawet przy odpowiednio dobranym i prawidłowo prowadzonym leczeniu mogą jednak nastąpić nawroty. Szacuje się, że po średnim okresie trwania choroby (ok. 5 lat) u 2–33% przypadków nastąpi nawrót choroby [24]. W zależności od objawów psychicznych i ich intensywności stosuje się dodatkowo leczenie objawowe. Stosowane są leki przeciwpsychotyczne, przeciwłękowe, psychoanaleptyczne, nasenne i uspokajające [22].

Podsumowanie

Zdiagnozowanie samej choroby Whipple'a jest złożone, a dodatkową trudność stanowi ustalenie zajęcia OUN. Przebieg choroby jest długotrwały, objawy bardzo często niespecyficzne, a wyniki stosowanych testów mogą być niejednoznaczne, dlatego trudny jest dobór skutecznej farmakoterapii [38]. Problemy te powodują, że istotne z diagnostycznego punktu widzenia jest przeprowadzenie nie tylko szczegółowego wywiadu lekarskiego, badań laboratoryjnych i histopatologicznych, ale także badań neuropsychologicznych oraz psychiatrycznych u wszystkich pacjentów z podejrzeniem choroby Whipple'a.

Streszczenie

Choroba Whipple'a jest rzadkim, przewlekłym zakażeniem układowym wywołanym przez gram-dodatnie aktynobakterie *Tropheryma whipplei*. Dotychczas nie wyjaśniono przyczyn zakażenia tym patogenem. Objawy kliniczne są niespecyficzne i mogą sugerować inne choroby, w tym głównie choroby układu pokarmowego. Obserwuje się również objawy ze strony układu nerwowego, takie jak zaburzenia osobowości, zaburzenia zachowania, objawy depresyjne oraz zaburzenia świadomości.

Celem pracy jest zebranie informacji na temat zaburzeń neuropsychologicznych występujących w Chorobie Whipple'a. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) może mieć miejsce w trzech przypadkach: klasycznej postaci, w nawrocie wcześniej leczonej klasycznej postaci (ze zmianami w układzie pokarmowym) oraz w izolowanej infekcji OUN (bez dowodów zajęcia układu pokarmowego przez *T. whipplei*). Zaburzenia neurologiczne wynikające z zajęcia OUN są różnorodne i mogą być podobne do innych chorób układu nerwowego. Leczenie jest utrudnione ze względu na długotrwały przebieg choroby i niespecyficzność jej objawów, dlatego też problemem jest dobór skutecznej farmakoterapii. Nieleczona choroba skutkuje pogłębieniem zaburzeń neuropsychologicznych. Farmakoterapia polega na zastosowaniu antybiotyków. Wdrożenie terapii przeciwbakteryjnej zmniejsza ryzyko nawrotów objawów klinicznych.

Psychiatria 2020; 17, 4: 224–228

Słowa kluczowe: choroba Whipple'a, *Tropheryma whipplei*, zaburzenia neuropsychologiczne

Piśmiennictwo:

- La Scola B, Fenollar F, Fournier PE, et al. Description of *Tropheryma whipplei* gen. nov., sp. nov., the Whipple's disease bacillus. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2001; 51(Pt 4): 1471–1479, doi: [10.1099/00207713-51-4-1471](https://doi.org/10.1099/00207713-51-4-1471), indexed in Pubmed: [11491348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11491348/).
- Dobbins W. Whipple's Disease. *Mayo Clinic Proceedings.* 1988; 63(6): 623–624, doi: [10.1016/s0025-6196\(12\)64892-7](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)64892-7).
- Whipple GHA. hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1907: 383–389.
- Yardley J, Hendrix TR. Combined electron and light microscopy in Whipple's disease: demonstration of "bacillary bones" in the intestine. *Johns Hopkins Hosp Bull.* 1961; 109: 80–98.
- Maizel H, Ruffin JM, Dobbins WO. Whipple's disease: a review of 19 patients from one hospital and a review of the literature since 1950. *Medicine Baltimore* 1970: 175–205.
- Ratliff NB, McMahon JT, Naab TJ, et al. Whipple's disease in the porcine leaflets of a Carpentier-Edwards prosthetic mitral valve. *N Engl J Med.* 1984; 311(14): 902–903, doi: [10.1056/NEJM198410043111407](https://doi.org/10.1056/NEJM198410043111407), indexed in Pubmed: [6206394](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6206394/).
- Dobbins WO, Dobbins WO. HLA antigens in Whipple's disease. *Arthritis Rheum.* 1987; 30(1): 102–105.
- Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, et al. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med.* 1992; 327(5): 293–301, doi: [10.1056/NEJM199207303270501](https://doi.org/10.1056/NEJM199207303270501), indexed in Pubmed: [1377787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1377787/).
- Wilson KH, Blitchington R, Frothingham R, et al. Phylogeny of the Whipple's-disease-associated bacterium. *Lancet.* 1991; 338(8765): 474–475, doi: [10.1016/0140-6736\(91\)90545-z](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)90545-z), indexed in Pubmed: [1714530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1714530/).
- Maiwald M, Ditton HJ, von Herbay A, et al. Reassessment of the phylogenetic position of the bacterium associated with Whipple's disease and determination of the 16S-23S ribosomal intergenic spacer sequence. *Int J Syst Bacteriol.* 1996; 46(4): 1078–1082, doi: [10.1099/00207713-46-4-1078](https://doi.org/10.1099/00207713-46-4-1078), indexed in Pubmed: [8863438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8863438/).
- Stackebrandt E, Liesack W, Goebel BM. Bacterial diversity in a soil sample from a subtropical Australian environment as determined by 16S rDNA analysis. *FASEB J.* 1993; 7(1): 232–236, doi: [10.1096/fasebj.7.1.8422969](https://doi.org/10.1096/fasebj.7.1.8422969), indexed in Pubmed: [8422969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8422969/).
- Kiyooki U, Takashi S, Tomonori Y, et al. Central nervous system relapse of Whipple's disease. *Intern Med.* 2012; 51(15): 2045–2050.
- Schoedon G, Goldenberger D, Forrer R, et al. Deactivation of macrophages with interleukin-4 is the key to the isolation of *Tropheryma whipplei*. *J Infect Dis.* 1997; 176(5): 672–677.
- Marth T, Neurath M, Cuccherini BA, et al. Defects of monocyte interleukin 12 production and humoral immunity in Whipple's disease. *Gastroenterology.* 1997; 113(2): 442–448, doi: [10.1053/gast.1997.v113.pm9247462](https://doi.org/10.1053/gast.1997.v113.pm9247462), indexed in Pubmed: [9247462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9247462/).
- Schneider T, Stallmach A, von Herbay A, et al. Treatment of refractory Whipple disease with interferon-gamma. *Ann Intern Med.* 1998; 129(11): 875–877, doi: [10.7326/0003-4819-129-11_part_1-199812010-00006](https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-11_part_1-199812010-00006), indexed in Pubmed: [9867729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9867729/).
- Papaliadis GN. Whipple's Disease. In: Papaliadis GN. ed. *Uveitis: A practical guide to the diagnosis and treatment of intraocular inflammation.* Springer 2017: 117–118.
- Kniewl MM. Whipple — epidemiologie und aetiologie. *Der Mikrobiol.* 1994; 4: 123–126.
- Hendrix JP, Black-Schaffer B, Withers P, et al. Whipple's intestinal lipodystrophy; report of four cases and discussion of possible pathogenic factors. *Arch Intern Med.* 1950; 85(1): 91–131, doi: [10.1001/archinte.1950.00230070113006](https://doi.org/10.1001/archinte.1950.00230070113006), indexed in Pubmed: [15398862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15398862/).
- Fenollar F, Raoult D. Molecular techniques in Whipple's disease. *Expert Rev Mol Diagn.* 2001; 1(3): 299–309.
- Maiwald M, Schuhmacher F, Ditton HJ, et al. Environmental occurrence of the Whipple's disease bacterium (*Tropheryma whippelii*). *Appl Environ Microbiol.* 1998; 64(2): 760–762, doi: [10.1128/AEM.64.2.760-762.1998](https://doi.org/10.1128/AEM.64.2.760-762.1998), indexed in Pubmed: [9464419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9464419/).
- Braubach P, Lippmann T, Raoult D, et al. Fluorescence hybridization for diagnosis of Whipple's disease in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Front Med (Lausanne).* 2017; 4: 87, doi: [10.3389/fmed.2017.00087](https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00087), indexed in Pubmed: [28691008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28691008/).
- Dymon I, Tabaka-Pradela J, Knast K, et al. Objawy neurologiczne i neuropsychologiczne w przewlekłej postaci choroby Whipple'a — opis przypadku. *Psychiatr Pol.* 2017; 51(5): 953–961.
- Louis ED, Lynch T, Kaufmann P, et al. Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. *Ann Neurol.* 1996; 40(4): 561–568, doi: [10.1002/ana.410400404](https://doi.org/10.1002/ana.410400404), indexed in Pubmed: [8871574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8871574/).
- Durand D, Lecomte C, Cathébras P, et al. Whipple disease: clinical review of 52 cases. *Medicine.* 1997; 76(3): 170–184, doi: [10.1097/00005792-199705000-00003](https://doi.org/10.1097/00005792-199705000-00003).
- Dobbins WO. The diagnosis of Whipple's disease. *N Engl J Med.* 1995; 332(6): 390–392, doi: [10.1056/NEJM199502093320611](https://doi.org/10.1056/NEJM199502093320611), indexed in Pubmed: [7529893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7529893/).
- Berthelot JM, Puéchal X, Gaudé M, et al. Whipple's disease. *Joint Bone Spine.* 2002; 69(2): 133–140, doi: [10.1016/s1297-319x\(02\)00359-7](https://doi.org/10.1016/s1297-319x(02)00359-7), indexed in Pubmed: [12027303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12027303/).
- Sieracki JC. Whipple's disease — observation on systemic involvement. I. Cytologic observations. *AMA Arch Pathol.* 1958; 66(4): 464–467, indexed in Pubmed: [13582384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13582384/).

28. Lagier JC, Lepidi H, Raoult D, et al. Systemic *Tropheryma whipplei*: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. *Medicine (Baltimore)*. 2010; 89(5): 337–345, doi: [10.1097/MD.0b013e3181f204a8](https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3181f204a8), indexed in Pubmed: [20827111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20827111/).
29. Gerard A, Sarrot-Reynauld F, Liozon E, et al. Neurologic presentation of Whipple disease: report of 12 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2002; 81(6): 443–457, doi: [10.1097/00005792-200211000-00005](https://doi.org/10.1097/00005792-200211000-00005), indexed in Pubmed: [12441901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12441901/).
30. Dobbins W. Whipple's Disease. *Mayo Clinic Proceedings*. 1988; 63(6): 623–624, doi: [10.1016/s0025-6196\(12\)64892-7](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)64892-7).
31. Compain C, Sacre K, Puéchal X, et al. Central nervous system involvement in Whipple disease: clinical study of 18 patients and long-term follow-up. *Medicine (Baltimore)*. 2013; 92(6): 324–330, doi: [10.1097/MD.0000000000000010](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000010), indexed in Pubmed: [24145700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24145700/).
32. Manzel K, Tranel D, Cooper G. Cognitive and behavioral abnormalities in a case of central nervous system Whipple disease. *Arch Neurol*. 2000; 57(3): 399–403, doi: [10.1001/archneur.57.3.399](https://doi.org/10.1001/archneur.57.3.399), indexed in Pubmed: [10714668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10714668/).
33. França MC, Castro Rde, Balthazar ML, et al. Whipple's disease with neurological manifestations: case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004; 62(2A): 342–346, doi: [10.1590/s0004-282x2004000200028](https://doi.org/10.1590/s0004-282x2004000200028), indexed in Pubmed: [15235743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15235743/).
34. Matthews BR, Jones LK, Saad DA, et al. Cerebellar ataxia and central nervous system whipple disease. *Arch Neurol*. 2005; 62(4): 618–620, doi: [10.1001/archneur.62.4.618](https://doi.org/10.1001/archneur.62.4.618), indexed in Pubmed: [15824262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15824262/).
35. Feurle GE, Marth T. An evaluation of antimicrobial treatment for Whipple's Disease. Tetracycline versus trimethoprim-sulfamethoxazole. *Dig Dis Sci*. 1994; 39(8): 1642–1648, doi: [10.1007/BF02087770](https://doi.org/10.1007/BF02087770), indexed in Pubmed: [7519538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7519538/).
36. Misbah SA, Mapstone NP. Whipple's disease revisited. *J Clin Pathol*. 2000; 53(10): 750–755, doi: [10.1136/jcp.53.10.750](https://doi.org/10.1136/jcp.53.10.750), indexed in Pubmed: [11064667](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11064667/).
37. Schnider PJ, Reisinger EC, Berger T, et al. Treatment guidelines in central nervous system Whipple's disease. *Ann Neurol*. 1997; 41(4): 561–562, doi: [10.1002/ana.410410425](https://doi.org/10.1002/ana.410410425), indexed in Pubmed: [9124818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9124818/).
38. Wroe SJ, Pires M, Harding B, et al. Whipple's disease confined to the CNS presenting with multiple intracerebral mass lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991; 54(11): 989–992, doi: [10.1136/jnnp.54.11.989](https://doi.org/10.1136/jnnp.54.11.989), indexed in Pubmed: [1724783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1724783/).