

Tropheryma whipplei

Literatuuroverzicht, epidemiologie en optimalisatie van diagnostische uitwerking van een zeldzame ziekteverwekker

Ann-Sophie Jacob
ApSO Klinische biologie
Supervisor: Lien Cattoir



Onderzoeksvragen

1. Wat is een goede diagnostische workflow voor het opsporen van de ziekte van Whipple?
2. Welke informatie moet het nieuwe aanvraagformulier voor *T. whipplei* bevatten?
3. Presentatie van de eigen epidemiologische data en karakteristieken van de patiënten, en toetsing aan de literatuur

Inhoudstafel

Literatuuroverzicht

- Achtergrond
- Klinisch beeld
- Incidentie
- Dragerschap
- Pathogenese
- Diagnose
- Flowchart
- Behandeling
- Aanvraagformulier

Data referentielaboratorium

- Algemeen overzicht alle stalen
- Vergelijking patiëntkarakteristieken bevestigde vs. niet-bevestigde diagnose
- Patiënten met positief staal en bevestigde diagnose
- To do

LITERATUUROVERZICHT

Achtergrond

- In 1907 beschreven door George Hoyt Whipple
- Multisystemische chronische infectieziekte
- Klinische presentatie eerste casus:

“Geleidelijk verlies van gewicht en kracht, ontlasting die voornamelijk bestaat uit neutraal vet en vetzuren, vage buikklachten en een eigenaardige multipiele artritis”

- 2001: officiële benaming *Tropheryma whippiei*
- Grampositieve staafvormige bacterie
- Extreem moeilijk te kweken

Table 1. Milestones in the history of *Tropheryma whippiei*.

Authors	Date	Advance	Ref.
Whipple	1907	First description of an unknown disease	(94)
Oliver-Pascual et al.	1947	First diagnosis before the death of a patient	(95)
Black-Schaffer	1949	Development of periodic acid-Schiff staining for diagnosis	(96)
Faulley	1952	First reported efficacy of antibiotic treatment	(96)
Chears and Ashworth, Vantley and Hendrix	1961	Detection of bacteria in macrophages from patients by electron microscopy	(94,97)
Wilson et al.	1991	Partial sequencing of the 16S rRNA of an unknown bacterium	(98)
Belman et al.	1992	Confirmation and extension of the 16S rRNA sequence	(97)
		First report of localized infection without histologic digestive involvement	
Rickman et al.	1995	Localized uveitis	(99)
Louis et al.	1996	Certain localized encephalitis	(24)
Goldberger et al.	1997	Localized endocarditis	(98)
		First detection in specimens from healthy individuals	
Erbar et al.	1999	Duodenal biopsies and gastric fluids	(9)
Street et al.	1999	Saliva specimens	(98)
Racault et al.	2000	First cultivation of the bacterium	(98)
La Scola et al.	2001	First phenotypic characterization and naming of the bacterium: <i>Tropheryma whippiei</i>	(98)
Milbich et al.	2002	Detection of healthy carriage in stool specimen	(94)
Berrill et al.	2003	Full sequencing of two genomes from two different strains of <i>T. whippiei</i>	(94)
Racault et al.	2003	First report of acute infections	
		Gastroenteritis	(9)
		Rectocolitis	(9)

Klinisch beeld

Verscheidenheid aan symptomen

Vier gekende manifestaties

1. Klassieke ziekte
2. Chronisch gelokaliseerde ziekte
3. Acute infecties
4. Dragerschap

Weinig gegevens voorhanden

- Vemoedelijk verhouding 85% en 15% wat betreft voorkomen klassieke en chronische ziekte
- Nog geen cijfers m.b.t. acute infecties

Klinisch beeld

Klassieke ziekte: multisysteem aandoening

- **Gewrichtssymptomen**

Gewrichtssymptomen

- Vaak reeds in de vroege ziekte
- Artralgie en artritis: in 70-90% van de patiënten
 - Voornamelijk groter perifere gewrichten
- Vaak eerst gediagnosticeerd als seronegatieve inflammatoire gewrichtsziekte

Klinisch beeld

Klassieke ziekte: multisysteem aandoening

- Gewrichtssymptomen
- **Gastro-intestinale symptomen**

Gastro-intestinale symptomen

- Pas later in het ziekteverloop aanwezig
- Duodenum meest frequent aangetast
 - Ook aantasting jejunum, ileum, maag etc. mogelijk
- Symptomen
 - Intermittente diarree (70-85%)
 - Koliekachtige abdominale pijn (50-90%)
 - Malabsorptie → Vermagering → vermoeidheid

Klinisch beeld

Klassieke ziekte: multisysteem aandoening

- Gewrichtssymptomen
- Gastro-intestinale symptomen
- **Andere symptomen**
 - Koorts
 - Lymfadenopathieën
 - Hyperpigmentatie

Klinisch beeld

Klassieke ziekte: multisysteem aandoening

- Gewrichtssymptomen
- Gastro-intestinale symptomen
- Andere symptomen
 - Intermittente koorts
 - Lymfadenopathieën
 - Hyperpigmentatie
- **Neurologische symptomen**

Neurologische symptomen

- Voorkomen bij klassieke ziekte: 10-40%
- Incidentie stijgt naarmate infectietijd vordert
- Symptomen afhankelijk van aantasting centraal zenuwstelsel (CZS)
 - Abnormale bewegingen
 - Geheugenproblemen
 - Asymptomatisch
 - ...

Klinisch beeld

Chronisch gelokaliseerde ziekte

- Geen systemische infectie
 - Symptomen klassieke ziekte niet aanwezig
- Endocarditis meest voorkomend
 - Symptomen van subacute/chronische endocarditis
- Osteo-articulaire infecties
- Uveïtis
- ...

Incidentie

- Prevalentie momenteel geschat tussen 3/1.000.000 en 10/1.000.000 personen
- Typisch Kaukasische ziekte
- Voornamelijk mannelijke populatie
- Gemiddelde leeftijd bij diagnose +/- 50 jaar

Dragerschap

- Aanwezigheid van bacterie bij asymptomatische dragers: 1,5-11%
 - In specifieke populaties (rioolwerkers, landbouwers) tot 25%
 - Wijze van overdracht onduidelijk
 - Mens-op-mens overdracht
 - Besmetting uit omgeving
 - Reservoir: mens of dier?
 - Enkele studies tonen geen *T. whipplei* in insecten en apen
- Verder onderzoek noodzakelijk

Pathogenese

- *T. whipplei* opgenomen door macrofagen van de darmmucosa:
vermenigvuldigt zich
 - Verder weinig gekend over pathogenese
 - Klein percentage dragers ontwikkelt de ziekte
 - Kan op verscheidene plaatsen voorkomen buiten gastro-intestinale tractus
 - Hart, lever, longen, hersenen etc.
- Gebrek aan inflammatoire respons bij binnendringen

Diagnose

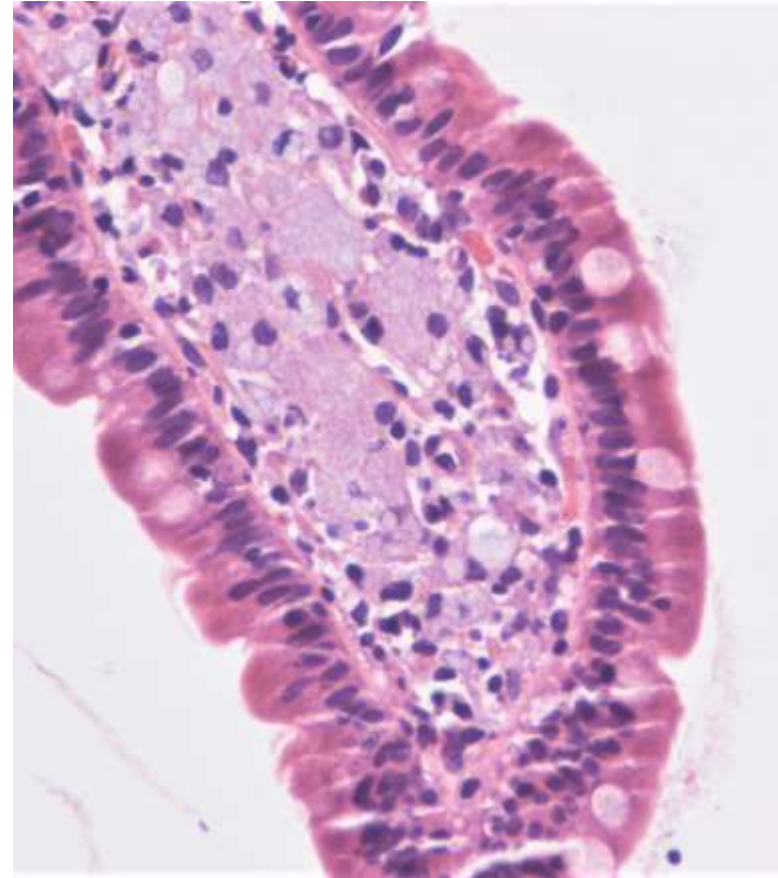
Klassieke ziekte van Whipple:

- Symptomen vaak niet specifiek
 - Lange periode tussen eerste symptomen en volledige ziektebeeld
 - Zeldzame ziekte
- Moeilijk te diagnosticeren: gebeurt vaak laattijdig
- Ziekte steeds in differentiaal diagnose bij aspecifieke symptomen
 - Asymptomatisch dragerschap bemoeilijkt interpretatie resultaten van niet-invasieve staaltypes

Diagnose

Klassieke ziekte van Whipple:

- Aantonen van bacteriën in verscheidene staaltypes
 - Niet-invasieve stalen: faeces, speeksel, urine
 - Duodenumbipten
- PAS-kleuring en PCR routinemethoden
 - Niet-invasieve stalen: PCR
 - Duodenumbipten: combinatie van beide technieken



Performantie PAS vs. PCR

Weinig studies die beide technieken vergelijken

Crews et al. (2018):

- Inclusie van patiënten gediagnosticeerd met PCR of PAS-kleuring
- Zeer goede sensitiviteit voor PCR (92%)
- Goede sensitiviteit voor PAS-kleuring (86%)

Algemene conclusie literatuur op dit moment:

- Twee technieken nodig om diagnose te stellen

Table 3. Diagnostic Test Yields Differ by Classic vs Localized Whipple Disease

	Classic WD (n = 18), No. Positive/ No. Tested (%)	Localized WD Arthritis (n = 9), No. Positive/No. Tested (%)	Localized CNS WD (n = 6), No. Positive/No. Tested (%)	PValue
Small bowel biopsy PAS stain*	13/15 (86)	1/8 (12)	1/6 (17)	<.001*
Small bowel biopsy PCR	12/13 (92)	3/7 (42)	2/5 (40)	.018*
Synovial fluid PCR	3/3 (100)	6/7 (85)	0/0 (0)	.35
Cerebrospinal fluid PCR	1/4 (25)	0/2 (0)	5/5 (100)	.009*
Blood PCR	7/12 (58)	2/6 (33)	1/2 (50)	.69
Other PCR*	4/5 (80)	0/0 (0)	1/1 (100)	.52

Abbreviations: CNS, central nervous system; PAS, Periodic acid-Schiff; PCR, polymerase chain reaction; WD, Whipple disease.

*P value considered significant if < .05.

*Other PCR included 2 vitreous aqueous humor fluid PCRs (1 negative and 1 positive), 1 lymph node tissue specimen PCR (positive), and 1 arterial thrombus surgical pathology specimen PCR (positive).



Andere diagnostische technieken

- Gastroscopie
- Immunohistochemie
- Serologie
- FISH

Diagnose

Neuro-whipple

- Onderzoek cerebrospinaal vocht
- Bij klinisch vermoeden aantasting CZS
- CSV:
 - Lage/matige pleocytose
 - Lymfocytair/monocytair
 - Eiwitgehalte mogelijk verhoogd
 - Oligoklonale banden mogelijk aanwezig



Diagnose

Gelocaliseerde ziekte

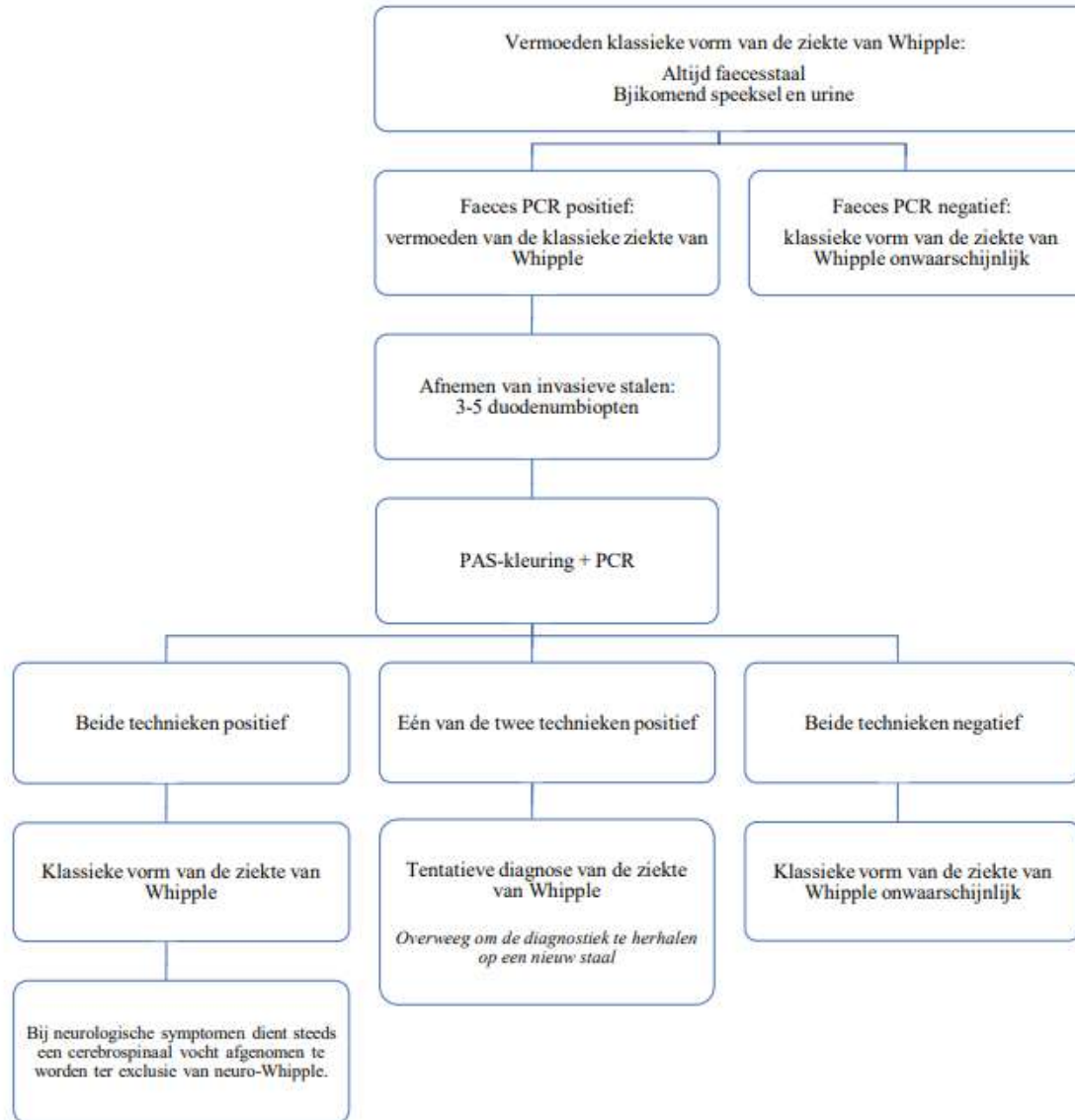
- Dezelfde technieken als reeds beschreven
- Biopsie of vocht van vermoedelijk geïnfecteerd orgaan
 - Te analyseren met PCR en PAS-kleuring
- Onvoldoende evidentie voor opnemen niet-invasieve stalen in workflow
 - Studie waarbij positiviteit van faeces- en speekselstalen werd gezien
 - Mogelijke meerwaarde van deze staaltypes?
 - Verder onderzoek is noodzakelijk

Preferentiële techniek/werkwijze

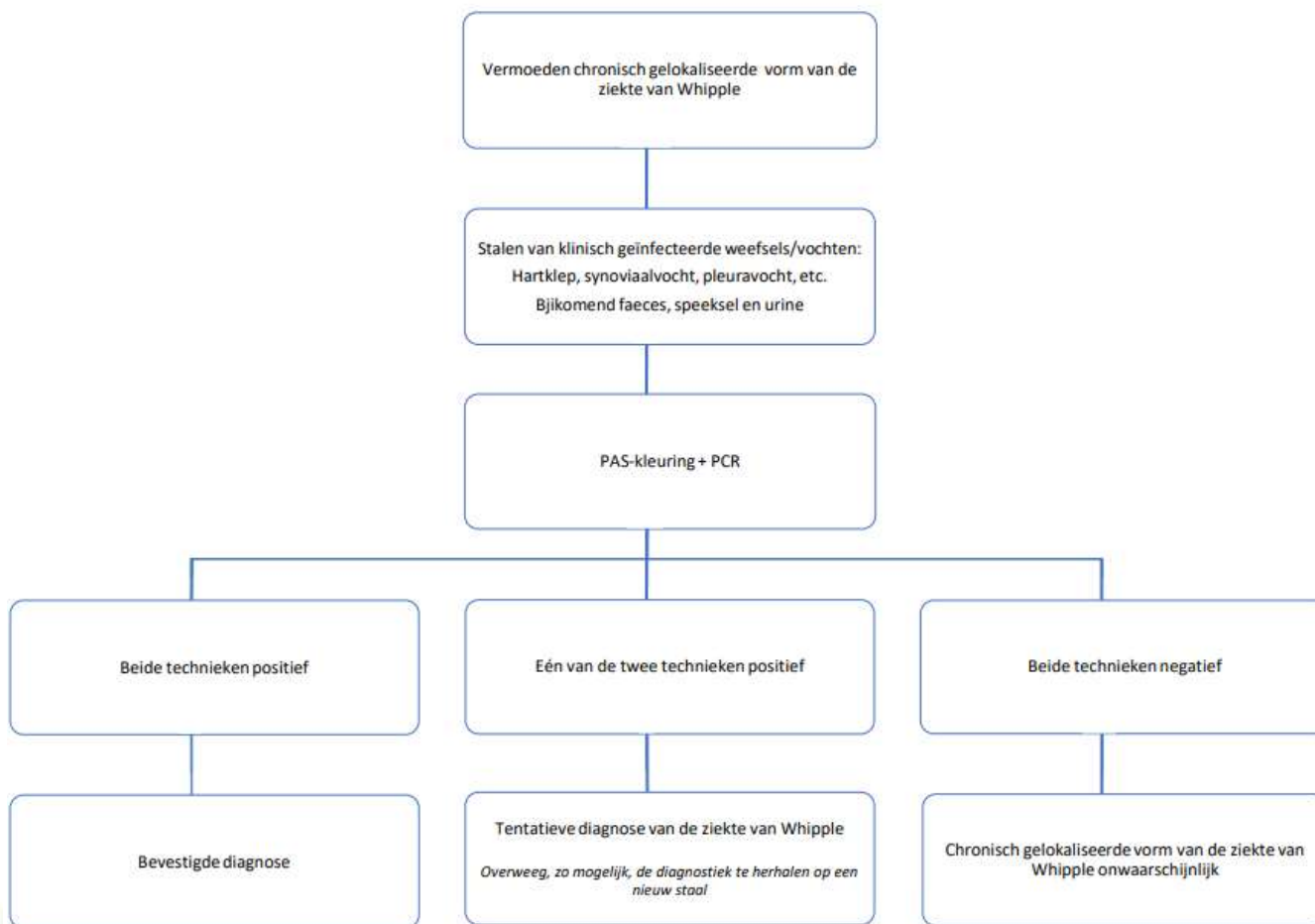
Flowchart opgesteld voor doorsturende laboratoria

- Complexe ziekte met verschillende presentaties:
 - Welke staaltypes?
 - Welke testen?
 - Interpretatie van de resultaten?
- Huidig beschikbare evidentie samengelegd
- Zowel voor klassieke ziekte als voor chronisch gelokaliseerde ziekte
- Is een leidraad, niet limiterend

Flowchart klassieke ziekte van Whipple



Flowchart chronisch gelokaliseerde ziekte van Whipple



Behandeling

Klassieke ziekte

- IV-therapie gedurende twee weken:
ceftriaxone (2g 1x/dag) of penicilline (2 MU 6x/dag)
- Per os behandeling gedurende één jaar:
trimethoprim-sulfamethoxazole 160/800mg 2x/dag

Alternatieve PO behandeling:

- Doxycycline + hydroxychloroquine

Neuro-whipple en chronisch gelokaliseerde vorm ziekte

- IV-therapie verlengd tot vier weken



Gegevens doorsturend laboratorium

Naam verantwoordelijke:
 Naam laboratorium:
 Adres:
 Tel: Fax:
 E-mail:

Gegevens over de patiënt

Naam:
 Geslacht: Man Vrouw Andere
 Geboortedatum:
 Adres:
 Nationaliteit:
 Beroep:

Klinische gegevens

Is de patiënt opgenomen :
 Ja Neen Onbekend
 Zo ja, afdeling:
Klinische presentatie:
 (Vermoeden) klassieke ziekte van Whipple
 Vermoeden van neuro-Whipple
 (Vermoeden) gelokaliseerde chronische infectie
 Lokalisatie:.....
Symptomen:
 Artralgieën Vermagering
 Koorts Vermoeidheid
 Diarree Neurologische klachten
 Andere gastro-intestinale klachten
 Andere :
Datum begin van de symptomen:

Uitgevoerde analyse

PCR *T. whippelii*
 ■ Facturatie aan het aanvragend laboratorium:
 65 euro eenmalig aangerekend per patiënt per drie maand
 TAT: max. 14 dagen

Gegevens over het staal

Naam aanvragende arts:
 RIZIV-nummer aanvragende arts:

Staaltype	Staalnummer	Datum	Resultaat PAS
Faeces			Nvt.
Speeksel			Nvt.
Urine			Nvt.
Biopt duodenum*			
CSV (min 500µL)			Nvt.
Biopt hartklep*			
Andere:			

*Biopt: geen fixatie of paraffine, evt. in fysiologisch water

Bijkomende gegevens

Wordt de patiënt reeds behandeld met antibiotica?
 Ja Neen Onbekend
 Indien ja, welke groep;
 Cefalosporines Hydroxychloroquine
 Co-trimoxazol Tetracyclines
 Andere:.....
 Antibioticum:
 Van tot.....

Bijkomende diagnostiek

Voorgaande stalen:
 Ja Neen Onbekend
 Staalsoort:
 PAS-kleuring:
 Positief Negatief Onbekend
 PCR:
 Positief Negatief Onbekend
Resultaat andere onderzoeken (echocor, gastroscopie...)

Aanvraagformulier

DATA REFERENTIELABORATORIUM



Data-analyse

Algemeen overzicht stalen

Negatief

Positief

Algemeen
overzicht

Vergelijking
bevestigde vs.
niet-bevestigde
diagnose

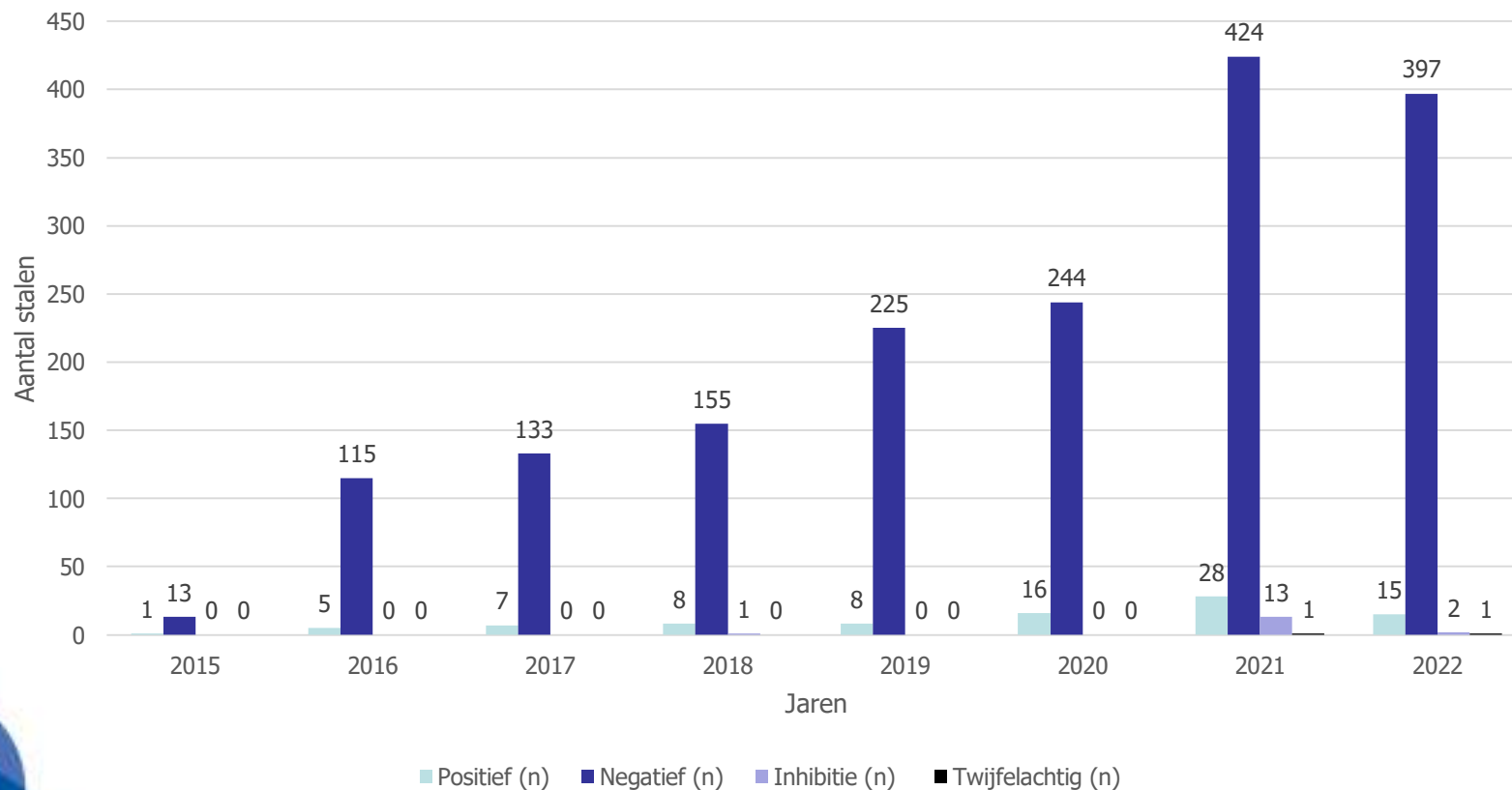
Details
bevestigde
diagnose

Het Ethisch Comité verleende goedkeuring voor het analyseren van deze data.



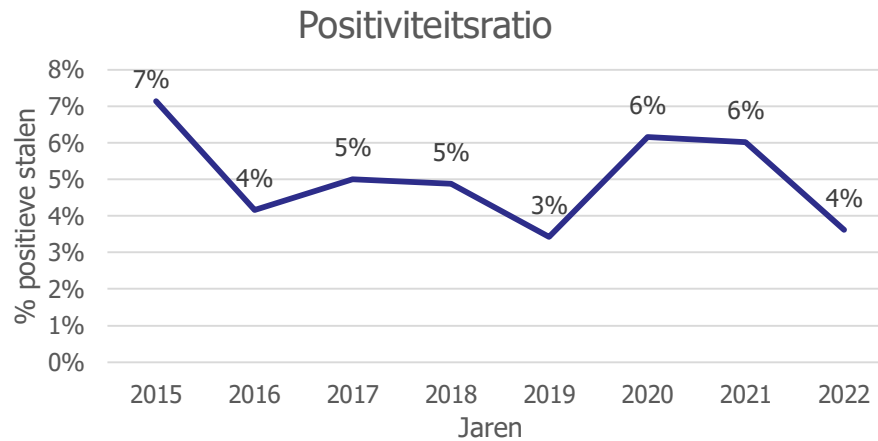
Algemeen overzicht

Overzicht stalen 2015-2022



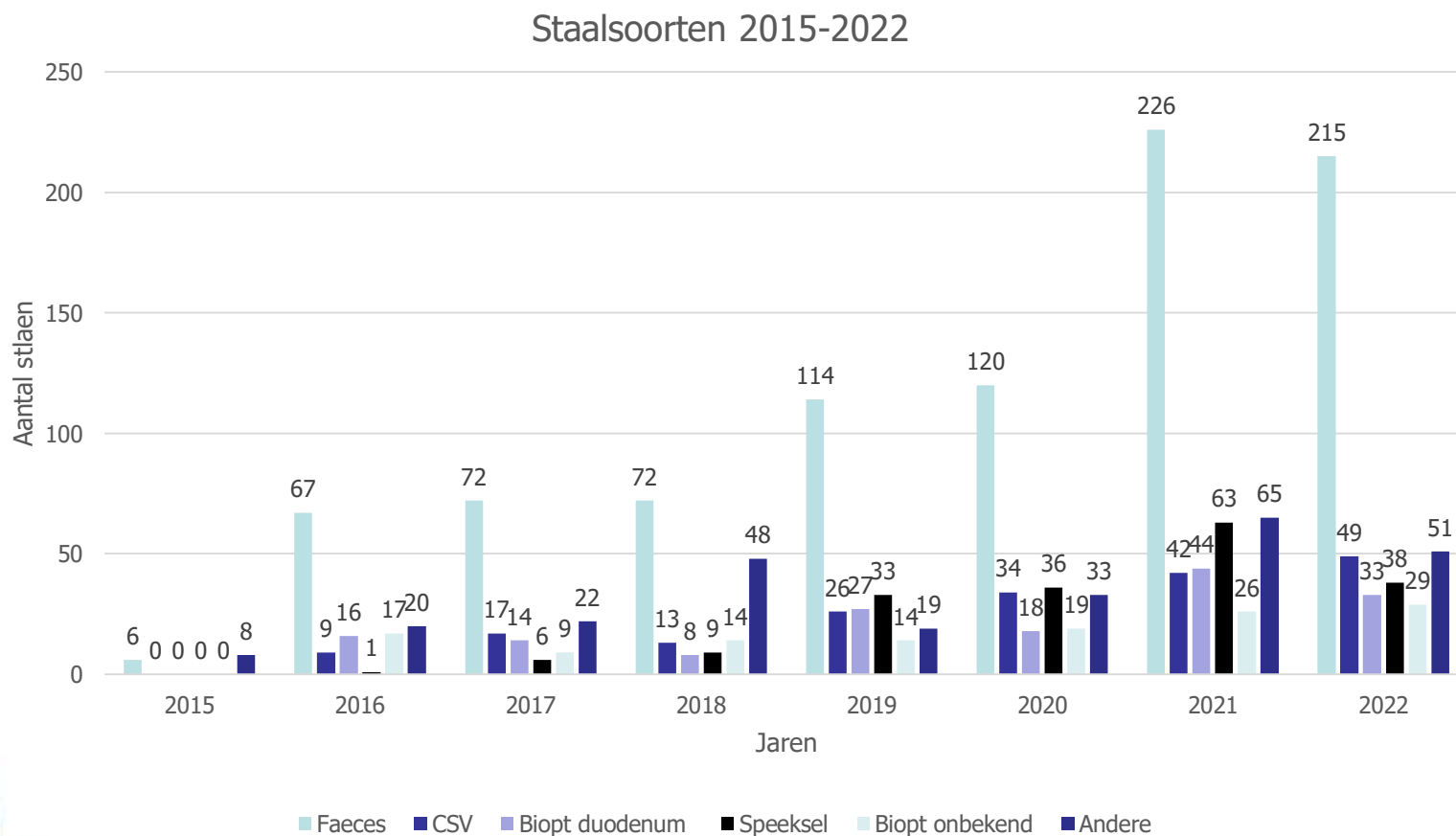
Algemeen overzicht

- De positiviteitsratio blijft stabiel



- Initieel PCR op faeces, CSV en biopten
- Nu ook vaak op speeksel en andere vochten (bv. gewrichtsvocht)

Algemeen overzicht



Algemeen overzicht

	Aantal patiënten		Gemiddeld aantal stalen per patiënt	
	Negatief getest	Positief getest	Negatief getest	Positief getest
2015	10	0	1,4	0
2016	100	3	1,15	3
2017	108	6	1,23	2
2018	121	6	1,28	1,5
2019	172	5	1,31	2,4
2020	175	8	1,39	6
2021	296	17	1,43	2,67
2022	305	11	1,3	1,9

Patiënten met positieve stalen

Specialisme aanvrager	Reumato- logie	Gastro- enterologie	Algemeen inwendige	Cardiologie	Huisarts	Neurologie	Hematologie
2020	3	2	2	0	0	1	0
2021	1	4	6	3	3	0	1
2022	3	3	4	0	0	0	0
Totaal	7	9	12	3	3	1	1

Bevestigde diagnose

- Detectie van *T. whipplei* in niet-invasief staal
 - Kan asymptomatisch dragerschap zijn: niet meteen diagnose stellen
- Soms geen zekere diagnose obv. PAS-kleuring en PCR
 - Slechts één van beide technieken kan positief zijn
- Definitie “bevestigde diagnose” in CAT:
 - Positief getest staal met PCR (invasief of niet-invasief) én arts acht ziekte bevestigd

Vergelijking patiëntkarakteristieken bevestigde vs. niet-bevestigde diagnose

Driejarige studieperiode:

- Zeven patiënten zonder bevestigde diagnose van Whipple
 - Twee met alternatieve diagnose
 - Vijftien patiënten met bevestigde ziekte
 - Veertien diagnose van de klassieke ziekte
 - Eén diagnose van de chronisch gelokaliseerde ziekte
 - Vergelijking patiëntkarakteristieken beide groepen
 - Meer inzicht in ziekte krijgen
 - Opmerkelijke verschillen tussen populaties?
- ➔ Nuttig voor verder advies omtrent diagnostiek?

Vergelijking patiëntkarakteristieken bevestigde vs. niet-bevestigde diagnose

Literatuur

- Voornamelijk mannelijke patiënten rond +/- 50 jaar

	Man	Vrouw
Bevestigde diagnose	10	5
Niet-bevestigde diagnose	3	4

Eigen data

- Geslacht:
 - Bevestigde diagnose: 2:1 verdeling mannen/vrouwen
 - Niet-bevestigde diagnose: gelijke verdeling
- Leeftijd:
 - Bevestigde diagnose: hoger aantal positieve patiënten bij 41- tot 60-jarigen
 - Niet-bevestigde diagnose: weinig patiënten per categorie

Leeftijd	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90
Bevestigd	2		1	3	6	2	1	
Niet-bevestigd			1	2	1	2		1

Vergelijking patiëntkarakteristieken bevestigde vs. niet-bevestigde diagnose

Symptomen	Patiënten met positief staal zonder bevestigde diagnose (7)	Patiënten met positieve stalen en bevestigde diagnose (14)*	Literatuur
Gewrichtsklachten	57%	64%	85%
Spierpijn	29%	29%	
Diarree	43%	71%	23-85%
Vermagering	29%	79%	79-99%
Energieverlies/vermoeidheid	43%	43%	
Dyspnee	29%	14%	
Koorts	29%	7%	40-60%
Retrosternale pijn	14%	7%	
Huiduitslag	0	14%	40-60%
Diplopie	0	7%	
Hoofdpijn	0	7%	

*Van één patiënt met de bevestigde diagnose waren de symptomen onbekend, maar kon er wel teruggevonden worden dat het om een bevestigde Whipple-infectie ging

Patiënten met positief staal en bevestigde diagnose

Diagnose gesteld bij gemiddeld vijf patiënten per jaar

- Incidentie: 0.43/1.000.000 of 0.000043%
- Lijkt ernstige onderschatting i.v.m. literatuur
 - Mogelijk sturen niet alle labo's stalen door om PCR te doen
 - Onderdiagnose gezien aspecifieke symptomen

Dataset

- Eén diagnose van gelokaliseerde ziekte van Whipple
- Veertien gevallen van klassieke ziekte van Whipple

Patiënten met positief staal en bevestigde diagnose

- Van zes patiënten beroep bekend: geen verhoogd risico op *T. whipplei*
- Meestal zowel PCR als PAS-kleuring uitgevoerd op duodenumbipt

PCR-resultaat			
APO-resultaat	Positief	Negatief	Niet uitgevoerd
Positief	7	0	2
Negatief	4	0	0
Onbekend	1	0	0

Patiënten met positief staal en bevestigde diagnose

Opvolging

- Negen patiënten met gunstige evolutie na therapiestop
- Drie patiënten met onbekende gegevens
- Eén patiënt is *lost to follow-up*
- Eén patiënt met recidief twee maand na stop behandeling
 - Initiële PO therapie: trimethoprim-sulfamethoxazole
 - Opnieuw IV behandeling met ceftriaxone in hoge dosering (2*2g)
 - PO nabehandeling: doxycyline + hydroxychloroquine ged. 1 jaar
 - Therapie nog niet voltooid, voorlopig gunstige evolutie

To do

- Aanvraagformulier en flowcharts publiceren en verspreiden
- Opvragen klinische gegevens indien aanvraagformulier onvolledig
- Epidemiologie en patiëntkarakteristieken positieve stalen opvolgen
- Nagaan of flowchart gevolgd wordt door doorsturende labo's
- Resultaten bijkomende niet-invasieve stalen analyseren
 - Meerwaarde in diagnostiek?
 - Flowchart herevalueren en aanpassingen indien nodig
- *Cut-off* voor CT-waarde proberen vaststellen
 - Differentiëren tussen dragerschap en ziekte

Bedankt voor jullie aandacht.

Zijn er nog vragen?



Referenties

- 1. Feurle GE, Junga NS, Marth T. Efficacy of Ceftriaxone or Meropenem as Initial Therapies in Whipple's Disease. *Gastroenterology* 2010; **138**: 478–86.
- 2. Whipple G. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1907; **18**: 382.
- 3. Obst W, Von Arnim U, Malfertheiner P. Whipple's disease. *Viszeralmedizin: Gastrointestinal Medicine and Surgery* 2014; **30**: 167–72.
- 4. Black-Schaffer B. The Tinctoral Demonstration of a Glycoprotein in Whipple's Disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; **72**: 225–7.
- 5. Dolmans RAV, Edwin Boel CH, Lacle MM, Kusters JG. Clinical manifestations, treatment, and diagnosis of *Tropheryma whippeli* infections. *Clin Microbiol Rev* 2017; **30**: 529–55.
- 6. Apstein MD, Schneider T. Whipple's disease. *UpToDate* 2022. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/whipples-disease#H703772342>. Accessed March 29, 2023.
- 7. Wilson K, Blitchington R, Frothingham R, Wilson J. Phylogeny of the Whipple's-disease- associated bacterium. *Lancet* 1991; **338**: 474–5.
- 8. Keita AK, Raoult D, Fenollar F. *Tropheryma whippeli* as a commensal bacterium. *Future Microbiol* 2013; **8**: 57–71.
- 9. Renesto P, Crapoulet N, Ogata H, et al. *Genome-based design of a cell-free culture medium for Tropheryma whippeli*. 2003. Available at: www.thelancet.com.
- 10. Marth T, Moos V, Müller C, Biagi F, Schneider T. *Tropheryma whippeli* infection and Whipple's disease. *Lancet Infect Dis* 2016; **16**: e13–22.
- 11. Wetzstein N, Fenollar F, Buffet S, Moos V, Schneider T, Raoult D. *Tropheryma whippeli* genotypes 1 and 3, central Europe. *Emerg Infect Dis* 2013; **19**: 341–2.
- 12. Lagier JC, Lepidi H, Raoult D, Fenollar F. Systemic tropheryma whippeli: Clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. *Medicine* 2010; **89**: 337–45.
- 13. Biagi F, Balduzzi D, Delvino P, Schieppati A, Klersy C, Corazza GR. Prevalence of Whipple's disease in north-western Italy. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2015; **34**: 1347–8.
- 14. Lagier JC, Raoult D. Whipple's disease and *Tropheryma whippeli* infections: when to suspect them and how to diagnose and treat them. *Curr Opin Infect Dis* 2018; **31**: 463–70.
- 15. Dutly F, Altwegg M. Whipple's disease and 'Tropheryma whippelii'. *Clin Microbiol Rev* 2001; **14**: 561–83.
- 16. Günther U, Moos V, Offenmüller G, et al. Gastrointestinal diagnosis of classical whipple disease: Clinical, endoscopic, and histopathologic features in 191 patients. *Medicine (United States)* 2015; **94**.
- 17. Raoult D, Fenollar F, Rolain JM, et al. *Tropheryma whippeli* in children with gastroenteritis. *Emerg Infect Dis* 2010; **16**: 776–82.



Referenties

- 18. Fenollar F, Mediannikov O, Socolovschi C, *et al.* Tropheryma whipplei bacteremia during fever in rural west Africa. *Clinical Infectious Diseases* 2010; **51**: 515–21.
- 19. Bousbia S, Papazian L, Auffray JP, *et al.* Tropheryma whipplei in patients with pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2010; **16**: 258–63.
- 20. 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; **64**: 1305–11.
- 21. Dobbins WO III. Whipple's Disease. *Charles C Thomas Springfield* 1987.
- 22. Von Herbay A, Otto HF, Stolte M, *et al.* Epidemiology of Whipple's disease in Germany. Analysis of 110 patients diagnosed in 1965-95. *Scand J Gastroenterol* 1997; **32**: 52–7.
- 23. Fenollar F, Keita AK, Buffet S, Raoult D. Intrafamilial circulation of tropheryma whipplei, France. *Emerg Infect Dis* 2012; **18**: 949–55.
- 24. Sofia M, Papadogiannaki I, Voulgari-Kokota A, Georgakopoulou T, Koutantou M, Angelakis E. Tropheryma whipplei intestinal Colonization in Migrant Children, Greece. *Emerg Infect Dis* 2022; **28**: 1926–8.
- 25. Schöniger-Hekele M, Petermann D, Weber B, Müller C. Tropheryma whipplei in the environment: Survey of sewage plant influxes and sewage plant workers. *Appl Environ Microbiol* 2007; **73**: 2033–5.
- 26. Fenollar F, Trani M, Davoust B, *et al.* Prevalence of asymptomatic Tropheryma whipplei carriage among humans and nonhuman primates. *Journal of Infectious Diseases* 2008; **197**: 880–7.
- 27. Maiwald M, Schuhmacher F, Ju" H-J, Ditton J, Von Herbay A. *Environmental Occurrence of the Whipple's Disease Bacterium (Tropheryma whippelii)*. 1998.
- 28. Schöniger-Hekele M, Petermann D, Weber B, Müller C. Tropheryma whipplei in the environment: Survey of sewage plant influxes and sewage plant workers. *Appl Environ Microbiol* 2007; **73**: 2033–5.
- 29. Biagi F, Badulli C, Feurle G, *et al.* Cytokine genetic profile in Whipple's disease. *Eur J clin microbial infect dis*.
- 30. 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**: 2289–94.
- 31. Fenollar F, Amphoux B, Raoult D. A paradoxical tropheryma whipplei western blot differentiates patients with whipple disease from asymptomatic carriers. *Clinical Infectious Diseases* 2009; **49**: 717–23.
- 32. Bonhomme CJ, Renesto P, Nandi S, Lynn AM, Raoult D. Serological microarray for a paradoxical diagnostic of Whipple's disease. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2008; **27**: 959–68.
- 33. Fenollar F, Raoult D. Molecular techniques in Whipple's disease. *Expert Rev Mol Diagn* 2001; **1**: 299–309.
- 34. Ramzan NN, Loftus ; Edward, Burgart LJ, *et al.* *Diagnosis and Monitoring of Whipple Disease by Polymerase Chain Reaction*. 1997. Available at: <http://annals.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/aim/19879/>.
- 35. Rolain JM, Fenollar F, Raoult D. False positive PCR detection of Tropheryma whipplei in the saliva of healthy people. *BMC Microbiol* 2007; **7**.



Referenties

- 36. Fenollar F, Fournier PE, Robert C, Raoult D. Use of Genome Selected Repeated Sequences Increases the Sensitivity of PCR Detection of *Tropheryma whippelii*. *J Clin Microbiol* 2004; **42**: 401–3.
- 37. Fenollar F, Laouira S, Lepidi H, Rolain JM, Raoult D. Value of *Tropheryma whippelii* quantitative polymerase chain reaction assay for the diagnosis of Whipple disease: Usefulness of saliva and stool specimens for first-line screening. *Clinical Infectious Diseases* 2008; **47**: 659–67.
- 38. Fenollar F, Fournier PE, Raoult D, Gérolami R, Lepidi H, Poyart C. Quantitative detection of *Tropheryma whippelii* DNA by real-time PCR [2]. *J Clin Microbiol* 2002; **40**: 1119–20.
- 39. Moter A, Janneck M, Wolters M, *et al.* Potential Role for Urine Polymerase Chain Reaction in the Diagnosis of Whipple's Disease. *Clinical Infectious Diseases* 2019; **68**: 1089–97.
- 40. Von Herbay A, Maiwald M, Ditton -Herwart H-J, *et al.* *Histology of intestinal Whipple's disease revisited A study of 48 patients.*
- 41. Crews NR, Cawcutt KA, Pritt BS, Patel R, Virk A. Diagnostic approach for classic compared with localized whipple disease. *Open Forum Infect Dis* 2018; **5**.
- 42. Baisden B, Lepidi H, Raoult D, Argani P, Yardley J, Dumler S. *Diagnosis of Whipple Disease by Immunohistochemical Analysis.* 2002.
- 43. Lin F, Chen Z. Standardization of diagnostic immunohistochemistry: Literature review and Geisinger experience. *Arch Pathol Lab Med* 2014; **138**: 1564–77.
- 44. Shakoori AR. Fluorescence In Situ hybridization (FISH) and its applications. In: *Chromosome Structure and Aberrations.* Springer India, 2017; 343–67.
- 45. Feurle G, Moos V, Bläker H, *et al.* Intravenous ceftriaxone, followed by 12 or three months of oral treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole in Whipple's disease. *The British Infection Association* 2013; **66**: 263–70.
- 46. Feurle GE, Marth T. *An Evaluation of Antimicrobial Treatment for Whipple's Disease Tetracycline versus Trimethoprim-Sulfamethoxazole.* 1994.