



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.07.018

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.07.018

• 病例报告 •

以肺炎为主要表现的惠普尔病二例

周莹 白文学 岳俊卿 张圣丁 谢敏

[[关键词] 惠普尔病; 惠普尔养障体; 肺炎

[中图分类号] R563.1+9

[文献标识码] B

病例 1, 男, 25 岁, 因“口腔脓肿 7 个月、体检发现双肺多发结节 3 个月”于 2020 年 9 月 2 日收入我院。患者 7 个月前自行用工具拔除龋齿, 未成功, 后该龋齿旁牙龈形成一包块, 伴红肿、疼痛, 患者自行用工具挑破, 后该处反复红肿, 但未至医院处理。3 个月前至我院口腔科检查, 行新型冠状病毒筛查过程中, 2020 年 5 月 15 日胸部 CT 检查提示: 双肺多发小结节, 部分空洞形成 (图 1A)。患者无咳嗽、咳痰、发热等不适, 未予处理。于 1 周前再次来我院口腔科复诊, 2020 年 8 月 22 日复查胸部 CT 提示: 双肺多发小结节, 部分空洞形成, 较前部分病灶缩小, 部分病灶增大, 部分病灶新增空洞 (图 1B)。患者仍无发热、咳嗽、咳痰、胸闷、胸痛等症状, 门诊以“双肺多发结节待查”收入我科。起病以来, 患者精神、食欲可, 大小便正常, 体力、体重无明显变化。既往史、家族史无特殊。体格检查: 右侧磨牙内侧上颌可见一红肿包块, 大小约 2 cm × 2 cm; 颈部淋巴结无肿大; 双肺呼吸音清, 未闻及明显干湿啰音; 心脏及腹部体格检查未及异常; 四肢关节无畸形、红肿, 双下肢无红肿。实验室检查: 血常规、尿常规、红细胞沉降率、血管紧张素转化酶、肺癌标志物均正常, 血结核杆菌感染 T 细胞斑点试验 (T-SPOT) 结果阴性。抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA)、(1,3)-β-D 葡聚糖试验 (G 试验)、半乳甘露聚糖试验 (GM 试验)、HIV 抗体、血培养结果均为阴性。心脏超声检查未见明显异常。支气管镜检查示: 双侧支气管可见范围 (段及亚段) 未见明显异常。支气管肺泡灌洗液结核 GeneXpert、细菌培养、GM 试验结果均为阴性。支气管肺泡灌洗液送检宏基因组新一代测序 (mNGS) 结果示: 惠普尔养障体 (TW)。初步诊断为惠普尔病患者 (WD)。予磺胺甲噁唑治疗后, 分别于 2020 年 10 月 12 日 (图 1C) 和 2020 年 11 月 11 日 (图 1D) 复查胸部 CT 显示病灶明显好转。

病例 2, 男, 39 岁, 因“左胸痛不适 1 个月”于 2020 年 9 月 7 日收入我院。患者 1 个月前无明显诱因出现左侧上胸部疼痛不适, 持续数十分钟伴出汗, 无畏寒、发热, 无咳嗽、咳痰、咯血, 无心悸、呼吸困难, 无腹痛、腹泻, 无头晕、头痛等不适。于当地医院行肺部 CT 检查提示双肺多发结节, 建议进一步治疗。遂来我院就诊, 门诊以“肺部结节待查”于 2020 年 9 月 7 日收入我院。起病以来, 患者精神、食欲可, 大小便正常, 体力、体重无明显变化。既往史、家族史无特殊。体格检查: 全身浅表淋巴结无肿大, 双肺呼吸音清, 未闻明显干湿啰音。实验室检查: 血常规、尿常规、红细胞沉降率、肺癌标志物均正常, 血 T-SPOT 无反应性。G 试验、GM 试验、HIV 抗体、血培养结果均为阴性。心脏超声未见明显异常。2020 年 9 月 7 日 PET/CT 检查示: 1. 右肺、左肺上叶多发结节、结片及空洞影, 部分伴邻近胸膜增厚, 部分代谢增高, 考虑为感染性病变可能; 2. 双侧颈部、纵隔淋巴结增多, 部分稍大, 代谢无增高, 左肺散在纤维灶。予以抗感染 (左氧氟沙星) 治疗 9 天后, 患者于 2020 年 9 月 16 日复查胸部增强 CT 示: 双肺多发结片灶, 部分病灶内见小空泡, 较前无明显变化 (图 2)。支气管镜检查示: 双侧支气管可见范围 (段及亚段) 未见明显异常。支气管肺泡灌洗液结核 GeneXpert、细菌培养、真菌培养、GM 试验均为阴性。将支气管肺泡灌洗液送检 mNGS 提示: TW。经皮肺穿刺活检组织病理检查示: (左侧肺组织) 镜下见局部区域呈机化性肺炎改变。初步诊断为 WD。予以磺胺甲噁唑治疗后, 患者于 2020 年 10 月 21 日复查胸部 CT 提示病灶明显好转 (图 3)。

讨论

WD 是一种罕见的由 TW 导致的慢性复发性系统性疾病, 好发于中年男性, 临床症状多样, 常见表现包括腹泻、体重下

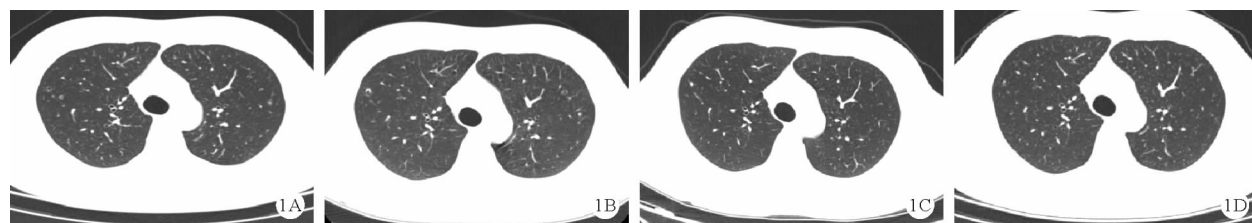


图 1 病例 1 胸部 CT 检查结果 (A: 2020 年 5 月 15 日; B: 2020 年 8 月 22 日; C: 2020 年 10 月 12 日; D: 2020 年 11 月 11 日)

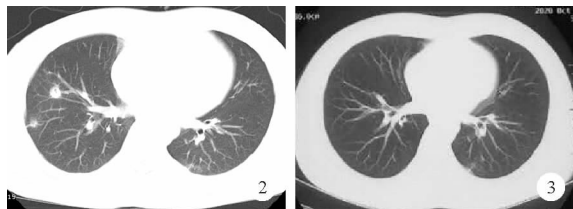


图2 2020年9月16日病例2胸部增强CT检查结果

图3 2020年10月21日病例2胸部CT检查结果

降、腹痛、关节痛等^[1]。TW 是一种革兰染色阳性的杆状细菌,广泛分布于外界环境中^[2]。在欧洲和非洲的无症状感染者的粪便及美国患者的胃部抽吸液中均发现该类细菌,提示感染的基因易感性^[3]。WD 与人类白细胞抗原(HLA)等位基因 DRB1 * 13 和 DQB1 * 06 的相关性支持了这一观点^[4]。尽管诊断技术有所进步,对 TW 感染的认识也有所提高,但症状的千变万化和发病的罕见性仍给诊断和治疗带来持续挑战。

我院诊断的 2 例 WD 患者均为中青年男性,临床表现无特异性,呈亚急性或慢性起病。病例 1 为体检时发现,病例 2 发病时主要表现为胸痛伴多汗。从症状出现到明确诊断耗时较长,病例 1 有 7 个月,而病例 2 有 1.5 个月。两者均以肺部受累为主要表现,无明显腹泻、发热、淋巴结肿大、关节痛及神经系统症状等其他临床表现。胸部影像学检查的特点为肺部可见大小不等的实性结节,部分伴空洞,病灶多位于双肺外带。诊断主要通过支气管镜肺泡灌洗液送检 mNGS 检测结果提示 TW。予以磺胺甲噁唑治疗后,肺部病灶均有明显好转。

WD 的临床表现具有异质性,可能包括许多症状和体征,最常见的临床症状为关节疼痛、体重减轻及腹泻、腹痛等^[5]。也有报道认为该病神经系统表现十分常见,包括脑膜炎、意识障碍、痴呆、记忆障碍、脑病、癫痫、共济失调、感觉异常、眩晕、复视、近端肌无力、眼-咀嚼肌节律性运动或外周神经病、面瘫,还有部分患者合并有精神症状(抑郁或人格改变)^[6-7]。有文献认为肺部病变罕见,也有报道发现约 1/3 的患者累及肺部,包括肺炎、胸腔积液、阻塞性肺病、肉芽肿和慢性咳嗽^[8]。其他的临床表现包括心内膜炎、淋巴结肿大、菌血症、葡萄膜炎、眼内炎、慢性肝炎、肌炎、骨炎及软骨炎等^[9]。平均每例 WD 患者有 3.6 个系统受到影响^[5,6]。

WD 患者的实验室检查结果也无特异性,最常见的异常为贫血,48% 的患者红细胞沉降率升高,82% 的患者 C 反应蛋白(CRP)升高,54% 的患者有低白蛋白血症^[6]。TW 感染患者消化内镜结果不具有特异性,可从正常外观到绒毛扩张、淋巴管异常、水肿及十二指肠炎,还可见到绒毛萎缩^[6]。病理组织学可检测到十二指肠固有层或其他累及组织中含有大量过碘酸雪夫氏染色(PAS)阳性颗粒的典型泡沫巨噬细胞^[5]。

2021 年有研究将确诊的 WD 定义为^[5]:(1)PAS 阳性巨噬细胞;(2)活检或组织学样本有相关的组织学异常且 TW 聚合酶链反应(PCR)阳性;(3)无菌组织中 TW 特异性 PCR 阳性,即使无组织学(脑脊液、血液、淋巴结、心脏组织、眼前房)异常。满足上述 3 条中的 1 条即可确诊。拟诊 WD 定义为临床和组织学特征提示 WD,粪便和(或)唾液的 TW PCR 阳性^[5]。无症状携带者包括粪便和(或)唾液 TW PCR 阳性的所有患者,且无

WD 的临床特征。

大部分 WD 患者通过局部组织或无菌体液进行 PCR 检测确诊。而此处检查大部分为有创性,不利于临床筛查。相关研究发现采用 PCR 方法同时检测粪便和唾液中的 TW 是一种很有用的筛查方法^[5,10]。考虑到 WD 表现的多种多样,检查可能包括眼科、肺部、关节检查或食管胃十二指肠镜活检等。

目前大部分患者采用两种抗感染治疗方案:(1)头孢曲松钠续以甲氧苄啶/磺胺甲噁唑(TMP-SMX);(2)羟氯喹+多西环素。大部分 WD 患者在抗感染治疗后均有良好的效果。携带者无需治疗^[5]。有研究表明,PCR 检测结果在 WD 患者初始治疗 1~4 周可变为阴性^[11]。WD 的临床表现如关节痛、腹泻、淋巴结肿大等在使用抗生素治疗后常可迅速缓解。虽然大部分 WD 患者可成功治愈,但终生都有复发的可能。目前尚无研究验证抗生素治疗的最佳时间。WD 的复发和再感染可在停用抗生素早期出现,但也可在停止治疗多年后出现^[2,12]。

WD 在临床中十分罕见,由于其临床异质性、病原体难以检测,因此常被误诊或延迟诊断。随着对 WD 的深入研究及诊断技术的进步,目前被诊断 WD 的患者数量逐渐增多,诊断时间也逐渐缩短。但 WD 的传播途径、发病机制及基因易感性仍不清楚,需将来进一步研究,尽可能找到更简便、特异的方法进行诊断,做到早发现、早治疗,达到预防和控制 WD 的目的。

参考文献

- [1] Bai JC, Mazure RM, Vazquez H, et al. Whipple's disease [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2004, 2(10): 849-860.
- [2] Marth T, Moos V, Müller C, et al. Tropheryma whippelii infection and Whipple's disease [J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(3): 13-22.
- [3] Qin S, Clausen E, Lucht L, et al. Presence of Tropheryma whippelii in different body sites in a cohort of healthy subjects [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194(2): 243-245.
- [4] Martinetti M, Biagi F, Badulli C, et al. The HLA alleles DRB1 * 13 and DQB1 * 06 are associated to Whipple's disease [J]. Gastroenterology, 2009, 136(7): 2289-2294.
- [5] Francois-Régis D, Katia J, Peter V, et al. Whipple disease: a 15-year retrospective study on 36 patients with positive polymerase chain reaction for Tropheryma whippelii [J]. Clin Microbiol Infect, 2021, 27(6): e910-e910. e13.
- [6] Isabel AH, David HJ, Benjamin L, et al. Tropheryma whippelii Infection (Whipple Disease) in the USA [J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(1): 213-223.
- [7] Lagier JC, Lepidi H, Raoult D, et al. Systemic Tropheryma whippelii: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center [J]. Medicine (Baltimore), 2010, 89(5): 337-345.
- [8] Lagier JC, Papazian L, Fenollar F, et al. Tropheryma whippelii DNA in bronchoalveolar lavage samples: a case control study [J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(10): 875-879.
- [9] Annalisa S, Maria LN, Piero M, et al. Long-term morbidity and mortality in Whipple's disease: a single-center experience over 20 years [J]. Future Microbiol, 2020, 15: 847-854.
- [10] Fenollar F, Laouira S, Lepidi H, et al. 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 [J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(5): 659-667.
- [11] Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H, et al. Evidence of lifetime susceptibility to Tropheryma whippelii in patients with Whipple's disease [J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(5): 1188-1189.
- [12] Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H, et al. Treatment of classic Whipple's disease: from in vitro results to clinical outcome [J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(1): 219-227.

(收稿日期:2020-12-29)

(本文编辑:周三凤)