



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.022

<http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.022>

· 继续教育园地 ·

惠普尔病的临床诊治进展

陈龙

【摘要】 惠普尔病(WD)是一种罕见的感染性疾病,是由患者感染惠普尔养障体(TW)引起,若未得到及时救治,结局往往是致命的。大多数 WD 患者无特异性症状,而常规的细菌培养很难有阳性结果,因此,对 WD 的诊断往往比较困难。以往诊断该病的金标准是在患者肠道的黏膜组织活检中存在过碘酸雪夫(PAS)染色阳性,然而 PAS 染色的敏感度和特异度均较低,难以满足临床鉴别诊断的要求。随着分子生物学检测方法的不断进步,WD 的诊断标准也在逐渐变化。本文就 WD 的流行病学、发病机制、临床表现、诊断和治疗分别进行综述。

【关键词】 惠普尔病; 惠普尔养障体; 临床诊治

【中图分类号】 R515.9 **【文献标识码】** A

惠普尔病(WD)是一种罕见的感染性疾病,是由患者感染惠普尔养障体(TW)所引起。随着分子生物学检测方法的不断进步,人们对于该病的认识逐渐增多,相关领域的研究也有相应更新,WD 的诊断标准也随之变化。WD 在临床上分为几种类型,其中最常见的是经典的 WD。

一、流行病学

目前,针对经典的 WD 发病率和患病率的流行病学研究不多。早期一些研究认为,经典的 WD 患者在白种人群中较为多见,而在亚裔和非裔中非常罕见^[1],而近期的研究发现,相比 WD 患者,TW 携带者则以亚裔和非裔居多^[2-3]。来自于美国的一项较大样本研究报告提示,通过统计一家美国国内商用数据库 2012 年 11 月~2017 年 11 月 35 838 070 例患者数据,发现其中 350 例诊断为 WD,总体患病率约为 9.8/100 万人;男女患病率相近,且在高加索人种、非西班牙裔和 65 岁以上人群中更为常见^[4]。近期也有一项针对 WD 的远期发病率和死亡率的研究,研究者对 35 例 WD 患者[其中 9 例女性,平均年龄(54 ± 11)岁]进行了随访,随访中位时间为 104 个月;其中 9 例患者出现 10 种并发症,3 例患者死亡^[5]。

二、发病机制

只有一部分 TW 携带者会转变为 WD 患者,因此无论宿主、病原体及环境因素都有可能影响 WD 的发生。以往的流行病学数据提示 WD 多见于男性患者^[1],推测其可能与 X 染色体连锁遗传倾向有关,但并未有明确的研究证实。此外,男性患者较女性可能更易出现 TW 的暴露。但德国的一项研究发现,由于 PCR 诊断技术的应用,女性 WD 总体患病率较以往有所提高(13%~20%)^[6],也许是因为女性患者生活方式的改变或其他

原因,导致其对 TW 的暴露增加。

除年龄和环境因素外,目前还有证据表明遗传因素也参与其中,一些病例报告提示存在 TW 的家族易感性^[7-9]。此外,之前提到的 X 染色体连锁遗传模式也可能通过参与细胞因子表达来产生效应^[10]。有研究者分析了 111 例德国患者和 22 例意大利患者的细胞因子水平,发现相比正常人,这些患者都会出现低水平的转化生长因子(TGF)- β_1 和高水平的 IL-4^[9]。由于 IL-4 可以下调 IL-12 和干扰素(IFN)- γ 的分泌,同时 TGF- β_1 也能激活辅助 T 淋巴细胞 17(Th17)亚群,因此这些患者体内可能存在活性下降的 Th1 和 Th17 反应,从而导致 TW 感染者最终转化为 WD 患者^[9]。

此外,免疫系统也在发病过程起重要作用。经典的 WD 患者肠道黏膜中会出现大量的巨噬细胞浸润^[11-12],而同时 TW 并不会触发肠道黏膜的保护反应,这可能是由于 TW 诱导这些巨噬细胞的 CD11b 表达下降,导致巨噬细胞和树突状细胞无法产生适当的抗原呈递^[13],进而导致免疫环境中 IL-10、CC 趋化因子配体(CCL)-18 的表达增加,及 TGF- β 、IL-12 和 IFN- γ 的表达降低^[13-15]。在这种微环境下,吞噬了 TW 的巨噬细胞出现了吞噬体的成熟障碍及硫氧环蛋白的表达减低,即使数量不断增加,却无法完成正常的抗原呈递过程^[16-17]。在这些过程中,TW 也干扰了原始 CD4⁺T 淋巴细胞向 Th1 和 Th2 的分化,最终导致细菌无法被机体清除。此外,WD 患者肠道和血液中调节性 T 淋巴细胞的活性增强,导致局部 TGF- β 和 IL-10 水平进一步升高,从而增强机体环境的免疫抑制作用^[15]。

三、临床表现

WD 的临床表现具有高度多态性,至少可分成 4 种类型^[7,18-19]:(1)经典的 WD;(2)局限性慢性感染(主要为心内膜炎);(3)急性感染(如肺炎、菌血症和胃肠炎)^[20];(4)无症状携带。本文重点介绍经典的 WD。

经典的 WD 患者多为高加索人种,男性居多(73%~87%的患者为男性),年龄 48~54 岁^[12,21],最常见的症状包括关节

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院呼吸与危重症医学科

痛、腹痛、腹泻、脂肪热、体重减轻、淋巴结病、低蛋白血症和贫血^[11-12]。这些症状一般分为早期、中期和晚期 3 个阶段:疾病早期患者可能会出现感染、发热、关节炎和关节痛;疾病中期患者可出现腹泻、体重减轻等;到疾病晚期时,患者可能会出现脏器和(或)系统(如眼、心脏和中枢神经系统)受累^[22]。80%~90%经典的 WD 患者前驱症状是血清阴性关节炎和(或)关节痛,通常伴有发热和急性期相关血清标志物水平升高^[12],这也是 WD 患者经常被误诊为复发性风湿病的原因^[23]。在出现合并关节症状的中年男性中,若免疫抑制治疗无效,即使没有其他典型症状^[11,24],也应考虑 WD 病的诊断。此外,当复发性风湿病患者出现其他相关的临床表现,如贫血和体重减轻时,也应考虑到 WD 的可能^[23]。以下为这些临床表现的具体描述。

1. 胃肠道症状:胃肠道症状是 WD 患者最突出的症状。患者十二指肠、空肠和回肠较易受累,肝脏、食管和胃也会受到影响,但相对少见。腹泻、腹痛和脂肪热是经典的 WD 最常见的症状,此外肝脾肿大、厌食、营养缺乏、恶病质、便血和消化不良也相对常见^[22]。这些症状可发展为严重的消耗综合征(即体重明显减轻、疲劳、虚弱、肌肉萎缩、食欲不振)和腹部淋巴结病变。也有报道提到 WD 患者仅有心内膜炎和神经系统症状而无胃肠道症状^[25],因此 WD 患者并非一定存在胃肠道症状。

2. 骨关节表现:关节痛、关节炎和(或)脊椎骨膜炎可见于大多数经典的 WD 患者,且通常表现为无法解释的多关节炎^[24],因此 WD 也经常被误诊为炎症相关的风湿性疾病^[26]。关节炎通常表现为回文风湿病模式^[23-24],即发作突然并迅速出现关节急性炎症症状(如红肿、疼痛和功能丧失)。膝、踝和腕关节是最常受累关节,在少数情况下(11%~27%),肘、臀和肩关节也可能受到影响。

3. 神经系统表现:中枢神经系统的症状是 WD 的第 3 常见症状。根据病变部位的不同,症状可为中枢性或周围性,也可为孤立性或多灶性。与 WD 相关的症状包括异常运动(肌阵挛、舞蹈样运动、眼动性肌节律异常)、嗜睡、昏迷、眼肌麻痹、认知障碍、额叶综合征、小脑共济失调或上运动神经元和锥体外系症状^[27]。虽然大多数 WD 患者没有明显的神经症状,但尸检结果显示来自患者和假定携带者的脑组织及脊髓标本中 90%均显示出中枢神经系统的病变^[1]。即使没有明显的神经系统表现,在经典的 WD 患者脑脊液中也可检测到 TW 的 DNA^[28]。有症状的中枢神经系统受累患者的预后仍然很差,25%患者有严重后遗症,4 年生存率仅为 75%^[29]。因此,早期诊断和治疗对这些患者至关重要。

4. 心血管、胸膜受累表现:心内膜炎也可发生在经典的 WD 患者中,通常只出现在晚期^[30],其常在关节痛或关节炎之前出现,一般不合并胃肠道症状。2013 年报道了 1 例由 TW 感染引起的胸膜心包炎,患者最终发展为致密的胸膜纤维化,需要胸膜剥脱治疗^[31]。胸膜心包受累可为 WD 患者常见的病理学改变,但一般很少导致临床症状。

四、诊断

因早期并无较典型的临床表现,WD 患者通常病情进展到晚期才得以确诊。其最常用的诊断方法仍然是组织病理学和

定量 PCR;而 TW 的培养相对困难^[22],不作为常规方法。经典的 WD 患者通常具有一些可疑症状,通过对这些患者非侵入性的样本(如粪便、唾液、血液)进行定量 PCR 检测,如在两种及两种以上的样本中找到 TW,则高度怀疑 WD,这时再通过侵入性的检查,如十二指肠活检,必要时还可以检测淋巴结、心脏瓣膜、脑脊液或胸腔积液等,最终通过组织病理学检查明确 WD 诊断。对于固体样本(淋巴结、心脏瓣膜或皮肤样本)需要 2 种以上的样本阳性才能确诊,而液体样本(脑脊液、关节腔积液、腹腔积液、玻璃体液或胸腔积液)任意 1 种检测到阳性即可确诊。下面将分别讨论诊断 TW 感染的不同实验室方法及每种诊断方法的优缺点。

1. 十二指肠活检:大多数 WD 患者是依靠近端小肠活检标本中找到 TW 得以确诊^[11,32]。大多数经典的 WD 患者十二指肠黏膜中通常包含有大量细菌,而在内镜检查中,十二指肠很少会表现为炎症外观。由于可能存在 TW 在十二指肠内分布不均的现象,建议采集多个十二指肠样本,以避免出现采样偏差。此外,还建议从胃窦、空肠和(或)回肠^[11,26]中获取样本。

2. 组织病理学检查:WD 通常伴有十二指肠或小肠其他部位的组织学病变。细菌的组织学检测主要采用 PAS 染色法^[28]。然而 PAS 染色并不是诊断 WD 的特异性方法,因为其他细菌(如马红球菌、蜂窝状分枝杆菌、棒状杆菌、蜡样芽孢杆菌、组织胞浆菌)或真菌感染的患者样本中也可发现 PAS 阳性的泡沫巨噬细胞^[33]。

3. PCR:PCR 正成为诊断 WD 的主流技术,其相比其他方法更具特异性和敏感性^[28]。2015 年,日本的 1 例患者凭借临床症状及抗生素治疗有效疑似诊断为 WD,随后在十二指肠活检标本中,PCR 结果也表现为阳性;与此同时,该例患者小肠活检标本经 PAS 染色为阴性^[34]。该患者若不行 PCR 检查,则很有可能误诊。但这种报道尚属个例,仍缺乏更多的独立样本数据。这种组织学和 PCR 之间的表现差异可能是由于细菌在肠道内分布不均所致。相比组织学样本,PCR 检测可减小此类因细菌分布不均而引起的采样误差。

PCR 技术的主要风险是易造成污染,在采集样本、分离 DNA 和进行 PCR 扩增这几个步骤中尤其易出现。建议在 WD 的非典型病例中,检测两个不同的特异性靶基因,当两个靶基因的结果都为阳性时,可排除潜在的假阳性结果^[35]。同时,为将污染或非特异性 PCR 导致假阳性结果的可能性降至最低,最好对 1 个以上的样本进行检测,并尽可能包括侵入性样本,如血液或活检样本。血液标本 PCR 阳性预测值为 100%,然而其敏感性较低^[28]。

五、治疗

以下几种药物可作为 WD 病原治疗的选择,包括青霉素、链霉素、四环素、头孢曲松、美洛培南、三苯甲唑、强力霉素和羟氯喹^[36-37]。然而这些推荐的诊疗方案都是基于小样本研究,且经这些抗菌药物治疗后,WD 复发的情况也并不少见。目前主要推荐的首选治疗方法是基于一项疗效肯定的随机对照试验^[36],其中 40 例患者接受了头孢曲松(2 g/次,每天 1 次)或美罗培南(1 g/次,每天 3 次)治疗 14 天,然后序贯口服复方新诺

明(磺胺甲噁唑与甲氧苄啶的联合用药)治疗 12 个月。由于 WD 也经常累及中枢神经系统,能够覆盖中枢神经系统的感染也是这种疗法被推荐的重要原因之一。对头孢曲松不耐受患者,可用美罗培南替代;对复方新诺明不耐受患者,可用多西环素替代。目前,全基因组的序列分析和对 TW 的成功培养使基于 TW 的序列分析和体外敏感性测试成为可能,这也导致对 WD 的首选方案出现了一些争议。最近的一项回顾性分析结果表明, TW 对甲氧苄啶存在耐药可能,所有 14 例首次接受复方新诺明治疗的患者均显示治疗失败^[37]。此外,由于复方新诺明存在一定的不良反应,选择其他抗生素(如羟氯喹或多西环素)替代可能是更加合适的办法^[37],但类似研究较少。

针对 WD 患者的随访监测,以往人们认为需要每隔 6 个月重新行十二指肠活检,若标本检测结果为阳性,则需要继续治疗。但考虑到获取活检标本的代价及并发症的风险,且标本阳性不能完全认为是无临床缓解的确切证据,这种建议并不合理。因此,研究者也在改进和测试一些基于非侵入性标本(如粪便、唾液等)检测 TW 感染的 PCR 方法,寄希望于其能在疾病监测方面具有更好的特异性。

六、结语

在过去的十年里,由于 TW 体外培养的实现,结合分子生物学检测方法的发展,人们对 TW 感染的认识有了很大提高。PCR 等分子技术揭示了 TW 的感染和携带较前更为普遍。然而,人们仍无法解释 TW 在自然环境中广泛存在而 WD 患者少见的原因。此外,机体免疫病理因素在 WD 发病机制中的作用尚未研究清楚,中枢系统感染的高发病率和死亡率也亟待解决。这些问题都是 WD 未来的研究方向,期待出现更多 WD 相关研究,从而为临床医生提供更好的医疗决策。

参 考 文 献

- [1] Dobbins WO. Whipple's disease[J]. Mayo Clin Proc, 1988, 63(6): 623-624.
- [2] Keita AK, Mediannikov O, Ratmanov P, et al. Looking for Tropheryma whipplei source and reservoir in rural Senegal[J]. Am J Trop Med Hyg, 2013, 88(2): 339-343.
- [3] Keita AK, Dubot-Pèrès A, Phommasone K, et al. High prevalence of Tropheryma whipplei in Lao kindergarten children[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2015, 9(2): e0003538.
- [4] Elchert JA, Mansoor E, Abou-Saleh M, et al. Epidemiology of Whipple's Disease in the USA Between 2012 and 2017: A Population-Based National Study[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(5): 1305-1311.
- [5] Schiepati A, Nicolardi ML, Marone P, 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.
- [6] Ehrbar HU, Bauerfeind P, Dutly F, et al. PCR-positive tests for Tropheryma whippelii in patients without Whipple's disease[J]. Lancet, 1999, 353(9171): 2214.
- [7] Fenollar F, Keita AK, Buffet S, et al. Intrafamilial circulation of Tropheryma whipplei, France[J]. Emerg Infect Dis, 2012, 18(6): 949-955.
- [8] 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.
- [9] Biagi F, Badulli C, Feurle GE, et al. Cytokine genetic profile in Whipple's disease[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012, 31(11): 3145-3150.
- [10] Dutly F, Altwegg M. Whipple's disease and "Tropheryma whippelii"[J]. Clin Microbiol Rev, 2001, 14(3): 561-583.
- [11] Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, et al. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment[J]. Lancet Infect Dis, 2008, 8(3): 179-190.

- [12] Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's disease[J]. N Engl J Med, 2007, 356(1): 55-66.
- [13] Moos V, Schmidt C, Geelhaar A, et al. Impaired immune functions of monocytes and macrophages in Whipple's disease[J]. Gastroenterology, 2010, 138(1): 210-220.
- [14] Moos V, Kunkel D, Marth T, et al. Reduced peripheral and mucosal Tropheryma whipplei-specific Th1 response in patients with Whipple's disease[J]. J Immunol, 2006, 177(3): 2015-2022.
- [15] Schinnerling K, Moos V, Geelhaar A, et al. Regulatory T cells in patients with Whipple's disease[J]. J Immunol, 2011, 187(8): 4061-4067.
- [16] Ghigo E, Barry AO, Pretat L, et al. IL-16 promotes T. whipplei replication by inhibiting phagosome conversion and modulating macrophage activation[J]. PLoS One, 2010, 5(10): e13561.
- [17] Desnues B, Raoult D, Mege JL. IL-16 is critical for Tropheryma whipplei replication in Whipple's disease[J]. J Immunol, 2005, 175(7): 4575-4582.
- [18] Raoult D, Fenollar F, Rolain JM, et al. Tropheryma whipplei in children with gastroenteritis[J]. Emerg Infect Dis, 2010, 16(5): 776-782.
- [19] Fenollar F, Ponge T, La Scola B, et al. First isolation of Tropheryma whipplei from bronchoalveolar fluid and clinical implications[J]. J Infect, 2012, 65(3): 275-278.
- [20] 周莹, 白文学, 岳俊卿, 等. 以肺炎为主要表现的惠普尔病二例[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(7): 493-494.
- [21] Fenollar F, Lagier JC, Raoult D. Tropheryma whipplei and Whipple's disease[J]. J Infect, 2014, 69(2): 103-112.
- [22] Schwartzman S, Schwartzman M. Whipple's disease[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2013, 39(2): 313-321.
- [23] Krol CG, de Meijer PH. Palindromic rheumatism; consider Whipple's disease[J]. Int J Rheum Dis, 2013, 16(4): 475-476.
- [24] Puéchal X. Whipple disease and arthritis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2001, 13(1): 74-79.
- [25] Love SM, Morrison L, Appleby C, et al. Tropheryma whipplei endocarditis without gastrointestinal involvement[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2012, 15(1): 161-163.
- [26] 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[J]. Medicine (Baltimore), 2010, 89(5): 337-345.
- [27] 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[J]. Medicine (Baltimore), 2013, 92(6): 324-330.
- [28] Edouard S, Fenollar F, Raoult D. The rise of Tropheryma whipplei: a 12-year retrospective study of PCR diagnoses in our reference center[J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(12): 3917-3920.
- [29] Schnider PJ, Reisinger EC, Gerschlager W, et al. Long-term follow-up in cerebral Whipple's disease[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1996, 8(9): 899-903.
- [30] Fenollar F, Célard M, Lagier JC, et al. Tropheryma whipplei endocarditis[J]. Emerg Infect Dis, 2013, 19(11): 1721-1730.
- [31] Stojan G, Melia MT, Khandhar SJ, et al. Constrictive pleuropericarditis: a dominant clinical manifestation in Whipple's disease[J]. BMC Infect Dis, 2013, 13: 579.
- [32] Günther U, Moos V, Offenmüller G, et al. Gastrointestinal diagnosis of classical Whipple disease: clinical, endoscopic, and histopathologic features in 191 patients[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(15): e714.
- [33] Marth T. New insights into Whipple's disease—a rare intestinal inflammatory disorder[J]. Dig Dis, 2009, 27(4): 494-501.
- [34] Kono M, Yamamoto K, Nagamatsu M, et al. Use of polymerase chain reaction in the diagnosis of Whipple's disease[J]. J Infect Chemother, 2015, 21(12): 885-888.
- [35] Rolain JM, Fenollar F, Raoult D. False positive PCR detection of Tropheryma whipplei in the saliva of healthy people[J]. BMC Microbiol, 2007, 7: 48.
- [36] Feurle GE, Junga NS, Marth T. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease[J]. Gastroenterology, 2010, 138(2): 478-486.
- [37] 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: 2022-07-17)

(本文编辑: 李昊阳)