

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20222183

· 病例报告 ·

## 惠普尔养障体重症肺炎 1 例报告

尹辛大, 许明玲

(淄博市中心医院呼吸与危重症医学科, 山东 淄博 255036)

**[摘要]** 惠普尔养障体是一种革兰阳性杆菌, 属于苛养菌, 临床常难以确诊。惠普尔氏病是由惠普尔养障体引起的一种慢性多系统感染性疾病, 常见的靶器官是胃肠道、关节, 肺部罕见受累。本文报告患者临床表现为发热、咳嗽、呼吸困难, 双肺 CT 提示弥漫性磨玻璃影, 支气管镜肺泡灌洗液宏基因组测序提示为惠普尔养障体、热带念珠菌混合感染, 给予美罗培南、复方磺胺甲噁唑、氟康唑治疗好转。本文就该例惠普尔养障体肺炎病例进行报告及文献复习, 旨在提高临床对惠普尔养障体感染的认识, 做到早诊断、早治疗。

**[关键词]** 惠普尔养障体; 肺炎; 病例报告

**[中图分类号]** R516

### Severe *Tropheryma whipplei* pneumonia: a case report

YIN Xin-da, XU Ming-ling (Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Zibo Central Hospital, Zibo 255036, China)

**[Abstract]** *Tropheryma whipplei* (TW) is a kind of Gram-positive bacterium, which belongs to fastidious bacteria and is often difficult to be diagnosed clinically. Whipple's disease is a chronic multi-system infectious disease caused by TW, the common target organs are gastrointestinal tract and joint, pulmonary involvement is rare. This paper reports that the clinical manifestations of the patient are fever, cough and dyspnea, CT finding shows bilateral lungs diffuse ground glass shadow. Metagenomic sequencing of bronchoalveolar lavage fluid shows mixed infection of TW and *Candida tropicalis* infection. The patient's condition is improved after treated with meropenem, compound sulfamethoxazole, and fluconazole. This paper reports a case of TW pneumonia and reviews the literatures, so as to improve the clinical understanding of TW infection, achieve early diagnosis and treatment.

**[Key words]** *Tropheryma whipplei*; pneumonia; case report

惠普尔养障体是一种革兰染色阳性杆菌, 属于条件致病菌, 在免疫缺陷患者中可以引起一种少见病—惠普尔氏病, 肠道是其主要的靶器官, 肺部受累罕见。本文报告 1 例长期应用糖皮质激素的重症肺炎患者, 经肺泡灌洗液宏基因组测序证实为惠普尔养障体并热带念珠菌混合感染。

### 1 临床资料

**1.1 病史** 患者女性, 69 岁, 以“发热、咳嗽伴呼吸困难 8 d, 加重 4 d”为主诉于 2021 年 10 月 28 日

入院。患者于入院前 8 d“感冒”后出现发热, 体温 37.8℃, 伴咳嗽, 无咳痰, 伴呼吸困难, 活动后明显, 活动耐力明显下降, 无畏寒、寒战, 无咳嗽、咳痰, 无胸痛、咯血等。自服感冒灵、布洛芬等药物治疗, 效果欠佳, 症状逐渐加重, 10 月 24 日至当地医院行胸部 CT 提示“双肺炎症改变”, 遂至淄博市中心医院急诊科, 给予莫西沙星、哌拉西林/他唑巴坦、痰热清等治疗, 仍反复发热, 体温最高 38.4℃, 为进一步诊治以“重症肺炎”收入该院呼吸科。发病以来, 进食量少, 睡眠质量差, 大小便正常, 体重无明显变化。

既往史: 肾病综合征病史 30 余年, 规律口服糖皮

[收稿日期] 2021-12-01

[作者简介] 尹辛大(1974-), 女(汉族), 山东省淄博市人, 副主任医师, 主要从事呼吸系统感染性疾病研究。

[通信作者] 尹辛大 E-mail: cpums2008@163.com

质激素治疗,现口服甲泼尼龙(20 mg, qod)。1977 年行剖宫产术,2002 年行双眼白内障手术,2006 年行甲状腺瘤切除术,否认高血压、糖尿病、冠心病等病史;否认结核病、乙型病毒性肝炎等传染病史。

1.2 入院查体及辅助检查 体温 37.5℃,脉搏 90 次/min,呼吸 23 次/min,血压 157/84 mmHg。满月脸,神志清,精神差。口腔未见白苔,双肺呼吸音粗,双侧肺底闻及广泛湿性啰音。心腹查体未见明显异常。双侧下肢无水肿。

2021 年 10 月 24 日急诊科送检实验室检查结果:pH 7.42, PaO<sub>2</sub> 70 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 37 mmHg, 乳酸 3.1 mmol/L(鼻导管吸氧 3 L/min),血常规白细胞 10.5 × 10<sup>9</sup>/L,中性粒细胞百分比 72%,降钙素原 0.078 ng/mL,血糖 10.5 mmol/L,前脑利钠肽(pro-BNP)136 pg/mL,乳酸脱氢酶 387 U/L。肝肾功能、电解质基本正常。10 月 24 日当地医院胸部 CT 提示:①双肺弥漫性间质性改变,以双下肺和外周为主;②纵膈淋巴结轻度肿大;③主动脉及冠状动脉硬化。

入院诊断:①间质性肺炎;②低氧血症;③肾病综合征。

1.3 治疗经过 入院后予以心电监护、高流量气道湿化治疗,予甲泼尼龙(40 mg/日,静脉滴注)平喘抗炎,护胃,纠正电解质紊乱等对症支持治疗,经验性给予复方磺胺甲噁唑+哌拉西林/他唑巴坦+左氧氟沙星注射液+奥司他韦抗感染、抗病毒治疗,完善病毒、真菌实验室检查,巨细胞病毒、EB 病毒、单

纯疱疹病毒、风疹病毒、弓形虫 IgM 抗体均为阴性,血清 β-1,3-D-葡聚糖试验(G 试验)、半乳糖甘露醇聚糖抗原检测(GM)试验阴性。痰培养见酵母样真菌大量生长。入院后患者体温下降至正常,但呼吸困难无改善,复查血气分析:吸氧浓度 40%, PaO<sub>2</sub> 60 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 30 mmHg, 10 月 29 日复查胸部 CT(见图 1)提示双肺散在多发斑片状磨玻璃影,较前加重,双侧少量胸腔积液。考虑病情仍在进展,患者重症肺炎并 I 型呼吸衰竭,病原菌不明确,行电子支气管镜检查,肺泡灌洗液送检宏基因测序。入院第 3 日(10 月 31 日)检出惠普尔养障体,序列数 6369,热带念珠菌序列数 7324,余考虑定植菌或污染菌。肺泡灌洗液培养热带假丝酵母菌(+),肺泡灌洗液 GM 试验阴性。患者为免疫缺陷患者,长期口服糖皮质激素,诊断惠普尔养障体、热带念珠菌混合感染,当日调整抗感染治疗方案为美罗培南+氟康唑,继续使用复方磺胺甲噁唑,停用左氧氟沙星注射液。患者呼吸困难逐渐改善,未再发热,肺部啰音逐渐减少,精神状态好转,复查血气分析、血常规、肝肾功能、电解质基本正常,11 月 8 日复查胸部 CT(见图 2)示双肺磨玻璃影较前明显吸收、减少;双侧胸腔少量积液同前无明显变化。病情平稳好转,于入院后第 15 天好转出院。出院后嘱继续口服复方磺胺甲噁唑。

出院诊断:①惠普尔养障体、热带念珠菌重症肺炎;② I 型呼吸衰竭;③肾病综合征;④电解质紊乱(低钠低氯血症)。

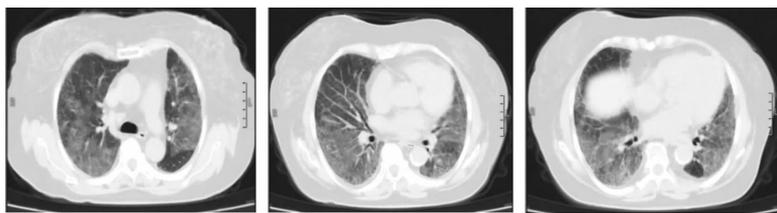


图 1 患者入院时胸部 CT:双肺弥漫性磨玻璃影

Figure 1 Chest CT findings of patient at admission: diffuse ground glass shadow of bilateral lungs

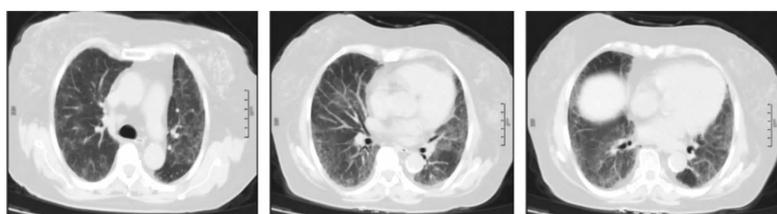


图 2 患者治疗 10 d 后胸部 CT:双肺磨玻璃影较前明显吸收

Figure 2 Chest CT findings of patient after 10 days of treatment: ground-glass shadows of bilateral lungs were significantly absorbed

## 2 讨论

惠普尔养障体是一种革兰阳性杆菌,于 1997 年首次培养出<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2]</sup>证实惠普尔养障体需要特殊的培养基,生长缓慢,平均培养时间为 30 d。惠普尔氏病的流行病学数据获取较为困难,发病率约为 1/100 万,每年发病率为 1/1 000 万~6/1 000 万<sup>[3]</sup>。由于临床医务人员对其认识的提高以及诊断工具的改进,近年来病例报告的数量不断增加,但国内仅有散在的病例报道。

惠普尔养障体病典型临床表现主要在胃肠道(腹痛、吸收不良腹泻和体重下降)或肌肉骨骼系统(以小关节游走性疼痛为主的血清阴性关节病),低热、贫血和淋巴结病是不常见的症状,少见可累及神经系统、心脏和肺部<sup>[4]</sup>。国外报道的呼吸道感染率仅为 13%~14%<sup>[5]</sup>,惠普尔养障体肺炎,临床表现常见有胸膜炎性胸痛、慢性咳嗽和呼吸困难<sup>[6]</sup>,胸片可显示胸腔积液或肺浸润<sup>[7]</sup>。Zhang 等<sup>[8]</sup>总结上海交通大学附属第六人民医院 20 例惠普尔养障体肺炎最常见的胸部影像学表现为结节(50.0%),可单发或弥漫性、磨玻璃样或实性,包括小结节或数厘米大结节。其次是间质改变(25%)和斑片状浸润(25%),4 例(20.0%)为肺门、纵隔淋巴结肿大。胸膜增厚/黏连 4 例(20.0%),胸腔积液 2 例(10.0%),1 例(5.0%)为空洞。本例患者胸部 CT 主要表现为双肺弥漫性磨玻璃影,伴纵膈淋巴结轻度肿大,少许胸腔积液,无明显结节影及空洞影。

经典惠普尔氏病是由惠普尔养障体引起的一种慢性多系统感染性疾病。肠道是惠普尔养障体最常见的定植部位。一旦进入肠道黏膜,细菌就会被巨噬细胞吞噬,然后在巨噬细胞中进行复制<sup>[9]</sup>。该病原体的传播可能与粪-口途径有关<sup>[10]</sup>。其明确诊断通常是通过对小肠黏膜活检的组织病理学检查,特征是肠黏膜固有层中含有致密 PAS 阳性颗粒的泡沫状巨噬细胞的大量浸润<sup>[11]</sup>。聚合酶链反应(PCR)的基因分析提高了常规检测方法的敏感性和特异性。宏基因组测序(mNGS)是近年来发展起来的一项新技术,在诊断少见细菌、病毒及混合感染等方面有显著的优势。本例患者即是通过 mNGS 迅速明确了肺部感染的病原体。

惠普尔养障体病推荐的标准治疗是头孢曲松(2 g,qd)或美罗培南(1 g,tid)静脉滴注,口服甲氧苄啶/磺胺甲噁唑(160/800 mg,bid)至少 1 年<sup>[12]</sup>。

用药 7~21 d 临床症状逐渐改善,但高达 20% 的病例可能复发<sup>[13]</sup>。目前关于复发的机制不明确,研究<sup>[14]</sup>发现惠普尔养障体对复方磺胺甲噁唑存在固有的耐药性,序列分析发现甲氧苄氨嘧啶二氢叶酸还原酶的靶点缺失。编码磺胺的靶点二氢叶酸合成酶的基因突变导致了对磺胺甲噁唑和磺胺嘧啶的耐药<sup>[15]</sup>。可以替代的药物是多西环素(200 mg/d)+羟氯喹(200 mg,tid)<sup>[9]</sup>。

惠普尔养障体感染患者可以存在肺部混合感染,Li 等<sup>[16]</sup>总结了吉林大学第二医院 2 例无胃肠道症状、免疫缺陷疾病史或使用免疫抑制剂的成年患者病历资料,患者发热、咳嗽和进行性呼吸困难,经常规检查和治疗,治疗效果欠佳。支气管肺泡灌洗液 mNGS 检出惠普尔养障体和念珠菌(1 例为白念珠菌,1 例为光滑念珠菌和热带念珠菌),其中 1 例患者 39 岁,既往体健,并发呼吸衰竭,给予磺胺甲噁唑片+美罗培南+氟康唑。17 d 后,肺部 CT 显示病灶明显被吸收。另外 1 例为 80 岁男性患者,合并高血压,冠状动脉支架置入术后,给予美罗培南+复方磺胺甲噁唑片+伏立康唑,糖皮质激素(甲基强的松龙)剂量增加至 160 mg/d。患者病情继续迅速恶化,血氧饱和度继续下降,入院 5 d 后死亡。此例患者肺泡灌洗液 mNGS 热带念珠菌序列数 7342,同时痰培养见酵母样真菌大量生长,肺泡灌洗液培养热带念珠菌(+),综合考虑患者合并念珠菌感染,而非定植,给予联合氟康唑抗真菌治疗半月后转归良好。

对于免疫缺陷患者,发热伴喘憋,双肺 CT 提示弥漫性磨玻璃影,临床往往会首先考虑为病毒(如甲型流感病毒、巨细胞病毒)、肺孢子菌感染或非感染性因素如药物性肺损伤,此例患者入院时加用复方磺胺甲噁唑,当时临床考虑肺孢子菌肺炎可能性大,但后续支气管镜肺泡灌洗液 mNGS 提示为惠普尔养障体、热带念珠菌混合感染,及时调整治疗方案,临床治疗成功。通过此病例的诊治及文献复习,对抗病毒、抗真菌治疗效果差的患者,特别是免疫力低下患者,此后也要考虑罕见病原体如惠普尔养障体感染。

对于严重感染或未知少见病原体,mNGS 能快速、灵敏获得病原体,常显著优于微生物培养,使更多的临床医生逐渐认识到少见病原体,特别是免疫力低下患者的重症感染,能早期诊断,精准治疗,减少抗菌药物的滥用。

惠普尔氏病往往引起多系统受损,胃肠道是最常受累的靶器官,此患者无腹泻等消化道症状,因此

本病例未行胃肠镜进一步确诊,是该病例的缺陷,此后有类似病例时医务人员需积极与患者及家属沟通,取得更完整的临床资料。

抗菌药物治疗惠普尔养障体感染通常能迅速改善临床症状,但根除惠普尔养障体需要长期治疗。惠普尔氏病目前公认的治疗方案是复方磺胺甲噁唑长期维持,至少 3 个月,本研究将继续跟踪患者的治疗效果及复方磺胺甲噁唑的不良反应。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] Schoedon G, Goldenberger D, Forrer R, et al. Deactivation of macrophages with interleukin-4 is the key to the isolation of *Tropheryma whippelii*[J]. J Infect Dis, 1997, 176(3): 672 - 677.
- [2] Fenollar F, Birg ML, Gauduchon V, et al. Culture of *Tropheryma whippelii* from human samples; a 3-year experience (1999 to 2002)[J]. J Clin Microbiol, 2003, 41(8): 3816 - 3822.
- [3] von Herbay A, Otto HF, Stolte M, et al. Epidemiology of Whipple's disease in Germany. Analysis of 110 patients diagnosed in 1965 - 95[J]. Scand J Gastroenterol, 1997, 32(1): 52 - 57.
- [4] Dolmans RAV, Boel CHE, Lacle MM, et al. Clinical manifestations, treatment, and diagnosis of *Tropheryma whippelii* infections[J]. Clin Microbiol Rev, 2017, 30(2): 529 - 555.
- [5] Marth T. Whipple's disease[P]. Acta Clin Belg, 2016, 71(6): 373 - 378.
- [6] Dutly F, Altwegg M. Whipple's disease and "*Tropheryma whippelii*"[J]. Clin Microbiol Rev, 2001, 14(3): 561 - 583.
- [7] Kelly CA, Egan M, Rawlinson J. Whipple's disease presenting with lung involvement[J]. Thorax, 1996, 51(3): 343 - 344.
- [8] Zhang WM, Xu L. Pulmonary parenchymal involvement caused by *Tropheryma whippelii* [J]. Open Med (Wars),

2021, 16(1): 843 - 846.

- [9] Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's disease[J]. N Engl J Med, 2007, 356(1): 55 - 66.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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; quiz 11 - 12.
- [13] Keinath RD, Merrell DE, Vlietstra R, et al. Antibiotic treatment and relapse in Whipple's disease. Long-term follow-up of 88 patients[J]. Gastroenterology, 1985, 88(6): 1867 - 1873.
- [14] Fenollar F, Perreal C, Raoult D. *Tropheryma whippelii* natural resistance to trimethoprim and sulphonamides in vitro[J]. Int J Antimicrob Agents, 2014, 43(4): 388 - 390.
- [15] Bakkali N, Fenollar F, Biswas S, et al. Acquired resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole during Whipple disease and expression of the causative target gene[J]. J Infect Dis, 2008, 198(1): 101 - 108.
- [16] Li W, Zhang Q, Xu YL, et al. Severe pneumonia in adults caused by *Tropheryma whippelii* and *Candida* sp. infection; a 2019 case series[J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1): 29.

(本文编辑:陈玉华)

**本文引用格式:**尹辛大,许明玲. 惠普尔养障体重症肺炎 1 例报告 [J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(8): 812 - 815. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20222183.

**Cite this article as:** YIN Xin-da, XU Ming-ling. Severe *Tropheryma whippelii* pneumonia; a case report[J]. Chin J Infect Control, 2022, 21(8): 812 - 815. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20222183.