

· 病例研究 ·

宏基因组二代测序诊断惠普尔养障体重症肺炎一例报道并文献复习



扫描二维码
查看更多

陈平¹, 吴文兵², 任思冲³, 米佳丽¹

作者单位: 1.629000四川省遂宁市中心医院药学部 2.646000四川省泸州市, 西南医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室 3.610500四川省成都市, 成都医学院第一附属医院肾内科

通信作者: 米佳丽, E-mail: zhxmjl@163.com

【摘要】 惠普尔养障体(TW)重症肺炎是由TW感染引起的罕见病, 传统检测方法不易获得其病原学证据, 误诊率极高, 故其早期诊断与治疗仍面临巨大挑战。宏基因组二代测序(mNGS)可检测到传统检测手段无法检测到的罕见病原体, 使得TW检出率不断提高。本文报道1例支气管肺泡灌洗液mNGS诊断为TW感染的重症肺炎患者, 给予头孢曲松联合复方磺胺甲噁唑治疗, 患者病情好转。

【关键词】 肺炎; 惠普尔养障体; 宏基因组二代测序; 病例报告

【中图分类号】 R 563.1 **【文献标识码】** D **DOI:** 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.243

Diagnosis of Tropheryma Whipplei Severe Pneumonia Using Metagenomic Next Generation Sequencing: a Case Report and Literature Review

CHEN Ping¹, WU Wenbing², REN Sichong³, MI Jiali¹

1.Department of Pharmacy, Suining Central Hospital, Suining 629000, China

2.Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medical Sciences of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

3.Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China

Corresponding author: MI Jiali, E-mail: zhxmjl@163.com

【Abstract】 Tropheryma whipplei (TW) severe pneumonia caused by TW is a rare disease. Traditional detection methods are difficult to obtain its etiological evidence, resulting in the misdiagnosis rate is extremely high. Early diagnosis and treatment are still huge clinical challenges. Metagenomic next-generation sequencing (mNGS) can detect rare pathogens that cannot be detected by conventional detection methods, leading to an increasing detection rate of TW. This article reports one case of TW severe pneumonia diagnosed by mNGS, ceftriaxone combined with compound sulfamethoxazole was administered, and the patient had good prognosis.

【Key words】 Pneumonia; Tropheryma whipplei; Metagenomic next generation sequencing; Case reports

惠普尔养障体(Tropheryma whipplei, TW)是一种革兰阳性菌, 属于苛养菌。惠普尔病(Whipple disease, WD)是一种由TW感染引起的罕见全身性疾病, 如未及时诊治可导致患者死亡, 其以肠道症状为主, 肺部受累罕见, 但可引起重症肺炎, 甚至威胁患者生命^[1]。本文报道1例长期营养不良、贫血的重症肺炎患者, 经支气管肺泡灌洗液宏基因组二代测序(metagenomic next generation sequencing, mNGS)诊断为TW感染, 同时进行文献复习, 以期引起临床医生重视, 拓展诊断思路, 为该类疾病的诊治提供参考。

1 病例简介

患者, 女性, 57岁, 体质量52 kg。因“呼吸困难、畏寒、发热1 d”于2023-01-23收入遂宁市中心医院。患者入

院前1 d, 无明显诱因出现呼吸困难、畏寒、发热, 伴恶心、呕吐, 无胸闷、胸痛等。心电图检查显示, 心房颤动伴快速心室率, 以“心房颤动”收入心血管内科。发病以来, 患者精神可, 二便正常。既往史: 风湿性心脏病、二尖瓣狭窄30年余, 心房颤动2年余, 未规律服药; 大面积脑梗死偏瘫(右侧)2年余。否认高血压、糖尿病、冠心病、结核等病史, 无食物、药物过敏史。体格检查: 体温39.2℃, 脉搏162次/min, 呼吸频率22次/min, 血压85/51 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 心率150~170次/min, 意识清, 精神欠佳, 双肺呼吸音增粗, 闻及明显湿啰音, 双下肢无水肿, 全身浅表淋巴结未触及肿大。辅助检查: 白细胞计数 $17.2 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 $15.7 \times 10^9/L$, 中性粒细胞分数0.91, 超敏C反应蛋白129.30 mg/L, 降钙素原9.19 $\mu g/L$, 血红蛋白76 g/L, 尿素12.92 mmol/L, 肌酐103.8 $\mu mol/L$, 脑钠肽892.4 ng/L。凝血功能、甲状腺功能、肝功能、电解质基本正常。胸部CT检查提

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81803967); 四川省医院协会2022年度青年药师科研专项资金项目(22018)

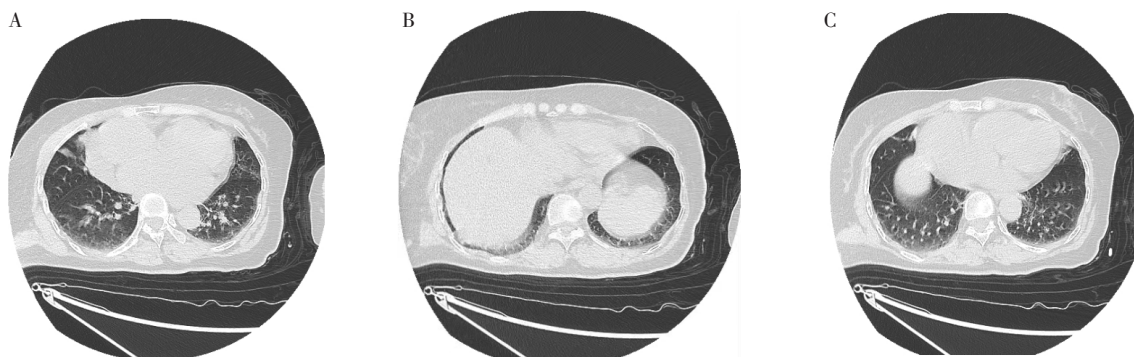
示:右肺中叶、下叶及左肺上叶舌段少许炎症病灶,见图1。
入院诊断:(1)风湿性心脏病;(2)风湿性二尖瓣狭窄;
(3)心力衰竭;(4)心功能Ⅲ级;(5)持续性心房颤动;
(6)肺部感染;(7)贫血。

入院第1天给予心电监护、面罩吸氧,华法林钠片(上海上药信宜药厂有限公司生产,药品批号:22220604)2.5 mg/次、1次/d口服抗凝,哌拉西林他唑巴坦(海南通用三洋药业有限公司生产,药品批号:220905)4.5 g/次、1次/8 h静脉滴注抗感染,利尿、维持电解质稳定等处理。入院第2天中午患者突发呼吸急促,呼吸困难加重,呼吸频率40次/min,血氧饱和度60%~80%,血压170/84 mmHg,双肺可闻及散在干/湿啰音、哮鸣音,心率178次/min,心律不齐,心音强弱不等,急转入ICU行气管插管及采用呼吸机辅助呼吸,给予镇静、镇痛、保护胃黏膜、解痉平喘及纠正电解质紊乱等处理,给予左氧氟沙星(湖南科伦药业股份有限公司生产,药品批号:H21121403)0.5 g/次、1次/d静脉滴注协同哌拉西林他唑巴坦4.5 g/次、1次/8 h静脉滴注抗感染,考虑患者为重症肺炎合并呼吸衰竭,病原菌未明,遂将支气管肺泡灌洗液外送行mNGS。入院第5天患者仍反复发热,最高体温波动在39.0~40.1℃,白细胞计数 $7.5 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $6.5 \times 10^9/L$,中性粒细胞分数0.86,超敏C反应蛋白72.19 mg/L,降钙素原12.25 $\mu g/L$,血清 β -1,3-D-葡聚糖糖试验(G试验)、半乳糖甘露醇聚糖抗原检测(GM)试验阴性。经过5 d经验性抗感染治疗患者炎症指标较前好转,但仍

反复高热,复查胸部CT提示:右肺中叶、下叶及左肺上叶舌段少许炎症病灶较前相似,见图2,提示抗感染效果不佳。支气管肺泡灌洗液细菌培养结果显示:未见细菌生长;支气管肺泡灌洗液mNGS提示:TW(序列数29 736,相对丰度95.98%,基因组覆盖度90.21%),见图3。患者长期卧床、营养不良且贫血,诊断为“重症肺炎(TW感染)”,立即停用哌拉西林他唑巴坦、左氧氟沙星,改用头孢曲松〔石药集团中诺药业(石家庄)有限公司生产,药品批号:053220601〕2 g/次、1次/d静脉滴注联合复方磺胺甲噁唑(北大医药股份有限公司生产,药品批号:220601)2片/次、3次/d口服抗感染治疗。入院第7天患者体温恢复正常,肺部啰音减少,病情稳定,转回心血管内科,继续给予头孢曲松联合复方磺胺甲噁唑抗感染治疗,治疗期间患者未再发热,复查血常规、肝肾功能、电解质基本正常,入院第15天复查胸部CT提示:双肺下叶炎症病灶缩小,见图4。入院第16天患者病情好转出院,出院后继续口服复方磺胺甲噁唑,分别于出院后第15、45、75、115天进行电话或到院随访,患者肝肾功能基本正常,病情平稳。

2 讨论

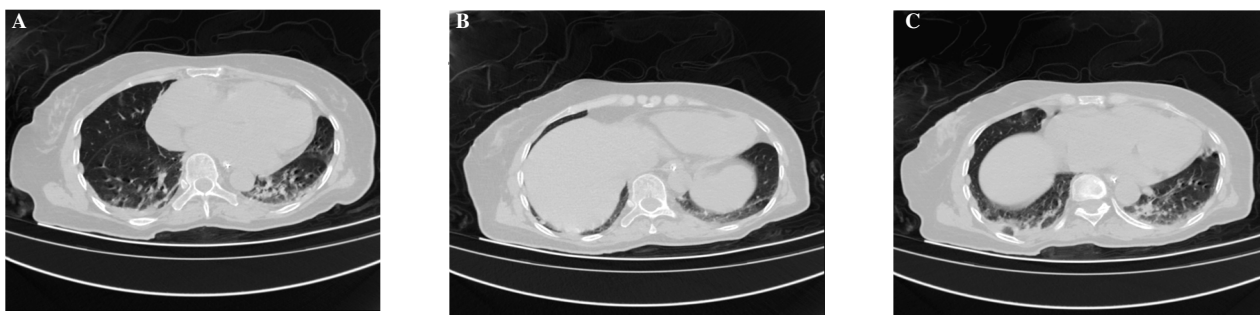
TW是一种革兰阳性菌,1907年首次被发现,其在自然界中广泛存在,是一种机会致病菌,1%~11%健康人的粪便中可检测出该菌,提示其主要经粪-口途径传播^[2]。TW感染后,多表现为无症状携带或自限性^[3],仅3.0/100万~9.8/100万的TW感染者会发展为WD^[4]。患者及无症状携带者是WD



注:A显示右肺中叶少许炎症病灶,B显示右肺下叶少许炎症病灶,C显示左肺上叶舌段少许炎症病灶。

图1 患者入院时胸部CT检查结果

Figure 1 Chest CT examination results of the patient on admission



注:A显示右肺中叶少许炎症病灶,B显示右肺下叶少许炎症病灶,C显示左肺上叶舌段少许炎症病灶。

图2 患者入院第5天胸部CT检查结果

Figure 2 Chest CT examination results of the patient on the 5th day of admission

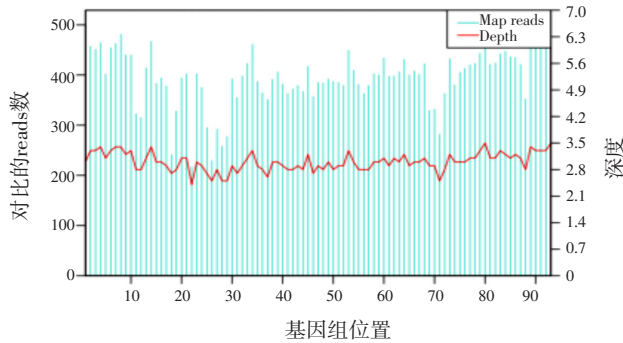


图3 支气管肺泡灌洗液宏基因组二代测序图

Figure 3 Metagenomic next generation sequencing map of bronchoalveolar lavage fluid



图4 患者入院第15天胸部CT检查结果

Figure 4 Chest CT examination results of the patient on the 15th day of admission

的主要传染源^[5]，发病人多多见于经常接触污染水、污染土以及免疫缺陷者，以50岁左右的男性高加索人种为主，男女比例为8:1^[6-9]。目前认为，TW易感性取决于宿主遗传因素和免疫系统功能^[10]，有研究报道，WD患者HLA-DRB1*13与DQB1*06等位基因频率较高^[11]。糖尿病、慢性肝病、吸入性肺炎以及免疫功能低下人群更易被TW感染^[12-13]。TW主要影响胃肠道，累及神经系统、心血管系统少见，累及肺部罕见^[14-15]。肠道是TW最常定植的部位，细菌进入十二指肠黏膜后被巨噬细胞吞噬，然后在巨噬细胞内大量增殖，使得巨噬细胞被诱导极化为M2/交替激活的巨噬细胞，导致巨噬细胞降解能力受损。但肺部感染TW的发病机制尚不清楚，目前推测其可能与肺部巨噬细胞功能受损有关^[16]。

WD临床症状以关节痛、腹泻、腹痛、体质量减轻、淋巴结肿大和发热为主^[8]，而累及肺部时主要表现为呼吸困难、胸闷、咳嗽^[16]。WD患者胸部CT主要表现为胸腔积液、磨玻璃结节或实性结节、炎症改变^[12]。LIN等^[12]总结70例支气管肺泡灌洗液中检测出TW患者的胸部影像学特点发现，46例非结核患者中磨玻璃结节或实性结节改变31例（67.4%）、胸腔积液6例（13.0%）、间质纤维化2例（4.3%）、囊性改变2例（4.3%）、空洞2例（4.3%）；而24例结核患者胸部影像学则以局灶性或斑片状不均匀实变、模糊结节或线性混浊为主。目前，传统检测方法如TW革兰染色效果欠佳，抗酸染色阴性，而TW体外培养耗时较长，平均需要30 d且阳性率低^[17]。十二指肠活检标本过碘酸-希夫（periodicacid Schiff, PAS）染色是诊断WD的“金标准”，但PAS染色诊断WD的

特异度和灵敏度低，假阳性率高^[17-18]。由此可见，TW肺炎患者临床表现、胸部CT均缺乏特异性且传统检测方法极少能明确病原体，这给临床诊治WD带来了巨大挑战，加之医生对WD缺乏了解，极易漏诊、误诊。

mNGS可同时对所有样品中的全部DNA进行测序，具有无偏倚性，可以快速、高效、准确获得样品中的核酸信息，可检测出少见、罕见微生物（病毒、细菌、真菌、寄生虫等），覆盖更大范围疾病谱。有研究显示，在罕见感染、复杂感染诊断方面mNGS具有独特优势，其灵敏度和特异度分别为50.7%和85.7%^[19-20]，且抗生素暴露对其影响较小^[21-22]，故TW的检出率较高^[23]。近年来，全球采用mNGS诊断TW肺炎的病例数量有所增加，但中国鲜有报道。本例患者长期卧床，体质量偏轻，营养不良伴贫血，存在免疫功能低下导致机会性感染的可能。患者发病时伴恶心、呕吐，不排除误吸可能，增加了TW感染风险。给予哌拉西林他唑巴坦联合左氧氟沙星抗感染治疗效果不理想，支气管肺泡灌洗液中检出TW序列。结合患者临床表现、实验室检查结果及抗感染治疗情况，考虑TW为病原体，最终诊断为：TW重症肺炎。

迄今为止，WD尚无标准治疗方案，抗感染治疗均为经验性治疗。四环素曾被推荐为一线治疗药物，但WD患者复发率高达28%^[1]。一项随机对照试验发现，40例WD患者使用头孢曲松（2 g/d）或美罗培南（1 g/d）治疗14 d，序贯口服复方磺胺甲噁唑12个月，仅2例患者死于其他疾病，其余38例患者随访10年余均未复发^[24]，证实头孢曲松或美罗培南静脉滴注序贯口服复方磺胺甲噁唑12个月治疗WD有效。研究还发现，TW可能缺乏二氢叶酸还原酶或编码该酶的基因发生了突变，使得其对磺胺类药物耐药，因此推荐羟氯喹600 mg/d和多西环素200 mg/d持续至少12个月作为WD的维持治疗方案^[8]。青霉素、链霉素也被推荐用于治疗WD^[25]。WD治愈后仍有2%~33%的复发率^[26]，但其复发机制尚不明确，需长期随访。本例患者诊断为TW重症肺炎，立即停用哌拉西林他唑巴坦、左氧氟沙星，考虑患者病情较重，单用头孢曲松可能抗感染效果欠佳，因此联合复方磺胺甲噁唑抗感染治疗，治疗2 d后患者体温恢复正常，10 d后复查胸部CT提示双肺下叶炎症病灶缩小，证实抗感染效果明显，也进一步支持TW重症肺炎的诊断。但要彻底清除TW，患者需至少口服1年复方磺胺甲噁唑，并长期接受随访，必要时需再次调整抗感染治疗方案。

3 结束语

综上所述，TW重症肺炎临床罕见，其临床特征缺乏特异性，传统检测方法不易获得病原体且假阳性率高，易导致漏诊、误诊，从而延误治疗。而早期快速诊断、及时合理使用抗生素可明显改善患者病情，减轻其医疗负担。随着诊断技术的不断发展，mNGS使得TW重症肺炎的早期诊断率不断提高，这对患者早期接受诊治具有重要意义。因此，对于病情危重但病原菌未知的重症感染患者，若条件允许可考虑进行mNGS，并根据结果给予合理的抗感染治疗。

作者贡献：陈平进行文章的构思与设计、可行性分析，论文撰写；吴文兵进行文献/资料收集；陈平、吴文兵进行文

献/资料整理;任思冲负责论文的修订;米佳丽负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 曾灏瑜, 余德宇.以肺部感染为主的惠普尔病1例[J].中国感染与化疗杂志, 2021, 21(5): 609-611.DOI: 10.16718/j.1009-7708.2021.05.019.
- [2] MARTH T, MOOS V, MÜLLER C, et al.Tropheryma whippelii infection and Whipple's disease [J].Lancet Infect Dis, 2016, 16(3): e13-22.DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00537-X.
- [3] FENOLLAR F, MEDIANNIKOV O, SOCOLOVSKI C, et al.Tropheryma whippelii bacteremia during fever in rural West Africa [J].Clin Infect Dis, 2010, 51(5): 515-521.DOI: 10.1086/655677.
- [4] FENOLLAR F, TRANI M, DAVOUST B, et al.Prevalence of asymptomatic Tropheryma whippelii carriage among humans and nonhuman Primates [J].J Infect Dis, 2008, 197(6): 880-887.DOI: 10.1086/528693.
- [5] EDOUARD S, FENOLLAR F, RAOULT D.The rise of Tropheryma whippelii: a 12-year retrospective study of PCR diagnoses in our reference center [J].J Clin Microbiol, 2012, 50(12): 3917-3920.DOI: 10.1128/JCM.01517-12.
- [6] ELCHERT J A, 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.DOI: 10.1007/s10620-018-5393-9.
- [7] BIAGI F, BALDUZZI D, DELVINO P, et al.Prevalence of Whipple's disease in north-western Italy [J].Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2015, 34(7): 1347-1348.DOI: 10.1007/s10096-015-2357-2.
- [8] DOLMANS R A, EDWIN BOEL C H, LACLE M M, et al.Clinical manifestations, treatment, and diagnosis of Tropheryma whippelii infections [J].Clin Microbiol Rev, 2017, 30(2): 529-555.DOI: 10.1128/CMR.00033-16.
- [9] SCHNIDER P J, REISINGER E C, GERSCHLAGER W, et al.Long-term follow-up in cerebral Whipple's disease [J].Eur J Gastroenterol Hepatol, 1996, 8(9): 899-903.
- [10] HUJOEL I A, JOHNSON D H, LEBWOHL B, et al.Tropheryma whippelii infection (whipple disease) in the USA [J].Dig Dis Sci, 2019, 64(1): 213-223.DOI: 10.1007/s10620-018-5033-4.
- [11] 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.DOI: 10.1053/j.gastro.2009.01.051.
- [12] LIN M M, WANG K Q, QIU L D, et al.Tropheryma whippelii detection by metagenomic next-generation sequencing in bronchoalveolar lavage fluid: a cross-sectional study [J].Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 961297.DOI: 10.3389/fcimb.2022.961297.
- [13] 付宝庆, 刘青华, 谷鸿喜.惠普尔病及惠普尔养障体研究进展 [J].国际免疫学杂志, 2014, 37(2): 133-136.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2014.02.011.
- [14] MARTH T.Whipple's disease [J].Acta Clin Belg, 2016, 71: 373-378.DOI: 10.1080/17843286.2016.1256586.
- [15] OBST W, VON ARNIM U, MALFERTHEINER P.Whipple's disease [J].Visc Med, 2014, 30(3): 167-172.DOI: 10.1159/000363781.
- [16] WANG S, XIA D M, WU J H, et al.Severe pneumonia caused by infection with Tropheryma whippelii complicated with Acinetobacter baumannii infection: a case report involving a young woman [J].Front Public Health, 2021, 9: 729595.DOI: 10.3389/fpubh.2021.729595.
- [17] 程燕, 宁永忠.惠普尔养障体导致急性肺炎的探讨 [J].中华检验医学杂志, 2021, 44(11): 1090-1093.DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20210320-00173.
- [18] 孙长贵, 陈瑜.惠普尔养障体的实验室检查 [J].临床检验杂志, 2010, 28(1): 55-56.DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2010.01.017.
- [19] 聂伟明.4项指标检测在感染性疾病中的诊断价值 [J].检验医学与临床, 2019, 16(4): 520-522.DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2019.04.025.
- [20] 徐智察, 赵冬冬, 周华, 等.宏基因组测序在感染性疾病病原学诊断中的应用 [J].中华临床感染病杂志, 2019, 12(4): 302-308.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.04.011.
- [21] MIAO Q, MA Y Y, WANG Q Q, et al.Microbiological diagnostic performance of metagenomic next-generation sequencing when applied to clinical practice [J].Clin Infect Dis, 2018, 67(suppl_2): S231-240.DOI: 10.1093/cid/ciy693.
- [22] LI N, CAI Q Q, MIAO Q, et al.High-throughput metagenomics for identification of pathogens in the clinical settings [J].Small Methods, 2021, 5(1): 2000792.DOI: 10.1002/smt.202000792.
- [23] LI W, ZHANG Q, XU Y L, 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.DOI: 10.1186/s12890-020-01384-4.
- [24] FEURLE G E, JUNGA N S, MARTH T.Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease [J].Gastroenterology, 2010, 138(2): 478-486; quiz 11-12.DOI: 10.1053/j.gastro.2009.10.041.
- [25] LAGIER J C, 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.DOI: 10.1093/jac/dkt310.
- [26] KEINATH R D, MERRELL D E, 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.DOI: 10.1016/0016-5085(85)90012-5.

(收稿日期: 2023-05-07; 修回日期: 2023-08-18)

(本文编辑: 陈素芳)