

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20234176

· 病例报告 ·

艾滋病合并惠普尔养障体与耶氏肺孢子菌混合感染 1 例

吴登峰, 黄虎翔

(长江大学附属黄冈市中心医院呼吸与危重症医学科, 湖北 黄冈 438000)

[摘要] 惠普尔养障体(TW)是革兰阳性杆菌,为条件致病菌,引起的疾病称惠普尔病。TW 肺炎是 TW 感染所致的肺炎,相对罕见,且临床症状无特异性,采用传统病原菌培养法难以检测,在临床上较易误诊。本文报告一例通过宏基因组二代测序(mNGS)检测确诊并成功救治的 TW 合并耶氏肺孢子菌感染的人类免疫缺陷病毒(HIV)感染患者重症肺炎病例,根据 mNGS 结果不断调整抗菌治疗方案及抗炎治疗,最终该患者病情好转出院。

[关键词] 惠普尔养障体; 耶氏肺孢子菌; 重症肺炎; 获得性免疫缺陷综合征; 艾滋病; 宏基因组二代测序

[中图分类号] R517.9

AIDS patient infected with *Tropheryma whipplei* and *Pneumocystis jirovecii*: One case report

WU Deng-feng, HUANG Hu-xiang (Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Huanggang Central Hospital Affiliated to Yangtze University, Huanggang 438000, China)

[Abstract] *Tropheryma whipplei* (TW) is Gram-positive bacillus, a kind of opportunistic pathogen, which can cause Whipple's disease. Caused by TW infection, TW pneumonia is relatively rare and lacks specific clinical symptoms. It is difficult to be detected through traditional pathogen culture methods and is prone to be misdiagnosed in clinical practice. This paper reports a case of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patient with severe pneumonia caused by TW and *Pneumocystis jirovecii*, confirmed by metagenomic next-generation sequencing (mNGS) and successfully treated. Based on mNGS results, antimicrobial and anti-inflammatory treatments were continuously adjusted, till the patient improved and were ultimately discharged.

[Key words] *Tropheryma whipplei*; *Pneumocystis jirovecii*; severe pneumonia; acquired immunodeficiency syndrome; AIDS; metagenomic next-generation sequencing

惠普尔养障体(*Tropheryma whipplei*, TW)是革兰阳性杆菌,为条件致病菌,传播途径一般为粪-口途径,引起的疾病称惠普尔病,可累及胃肠道、骨关节、神经系统、心、肺、眼部等全身多个系统器官。TW 肺炎是 TW 感染所致的肺炎,相对罕见,常见于接触污水、免疫缺陷患者,但 TW 肺炎临床症状无特异性,采用传统病原菌培养法难以检测,在临床上较易误诊。本文报告一例通过宏基因组二代测序(mNGS)检测确诊并被成功救治的 TW 合并耶氏肺孢子菌感染的获得性免疫缺陷综合征重症肺炎病例。

1 病史及入院检查

患者女性,32 岁,汉族,超市收银员,因“间断咳嗽、咳痰 2 月余,胸闷气短 4 d”于 2022 年 9 月 25 日入我科呼吸重症监护病房(RICU),曾在社区医院输液治疗 1 周,具体不详,效果欠佳。伴乏力、纳差,偶有腹泻,无发热、畏寒、恶心、呕吐、便血、心悸等不适。既往体健。

入院体格检查:体温 36.7℃,呼吸频率 38 次/

[收稿日期] 2023-03-07

[基金项目] 湖北省医学青年拔尖人才项目资助(鄂卫通[2019]48 号)

[作者简介] 吴登峰(1995-),男(汉族),湖北省黄冈市人,医学硕士,主要从事呼吸系统感染研究。

[通信作者] 黄虎翔 E-mail: 94023729@qq.com

min, 心率 108 次/min, 血压 102/66 mmHg, 氧饱和度 83%, 消瘦, 精神差, 双侧瞳孔等大等圆, 直径 3 mm, 对光反射灵敏, 口唇轻度紫绀, 全身皮肤未见出血点及瘀斑异常改变。颈部及锁骨上淋巴结无肿大。双肺呼吸音稍粗, 可闻及散在湿性啰音。腹软, 无压痛及反跳痛, 四肢肌张力正常, 生理反射存在, 病理反射未引出。双下肢无水肿。

入院实验室检查: 白细胞计数 $8.12 \times 10^9/L$, 红细胞计数 $2.90 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 71 g/L, 血小板计数 $310.0 \times 10^9/L$, 中性粒细胞绝对值 $6.69 \times 10^9/L$, 淋巴细胞绝对值 $0.8 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 82.4%, 淋巴细胞百分比 9.4%, 等位基因特异的寡核苷酸 (ASO) 179.00 IU/mL, IgA 660.00 mg/dL, IgG 2 140.00 mg/dL; 血气分析为氧分压 61 mmHg, 氧饱和度 89%, 二氧化碳分压 29.60 mmHg, pH 7.46; 降钙素原 0.29 ng/mL, 白细胞介素-6 (IL-6) 15.2 pg, 血清淀粉样蛋白 A (SAA) 265.5 mg/L; 红细胞沉降率 (ESR) 70 mm/h; 新型冠状病毒、呼吸道病毒九项、乙型肝炎病毒及丙型肝炎病毒检测均为阴性, 肝肾功能、电解质、凝血功能、风湿免疫指标正常, 痰涂片、培养未见致病菌。

入院影像学检查: 胸部 CT 显示双肺弥漫性多发磨玻璃影, 见图 1。

2 诊断及治疗经过

入院诊断: 重症肺炎, I 型呼吸衰竭, 耶氏肺孢子菌肺炎? 中度贫血。予以经鼻高流量湿化氧疗 (HFNC) 呼吸支持 (氧浓度 71%, 流量 55 L/min), 抗感染治疗 [阿莫西林/克拉维酸钾 1.8 g, q8h; 莫西沙星

0.4 g, qd; 复方磺胺甲噁唑片 (SMZ) 400 mg/80 mg 2 片, tid]。2022 年 9 月 25 日紧急在经 HFNC 支持下行电子气管镜检查可见: 左、右侧支气管及各亚段支气管黏膜充血水肿, 取肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 送检常规病原学及 mNGS。BALF 病原学涂片、培养、X-pert 均阴性。9 月 27 日 mNGS 结果: TW 序列数 1806、耶氏肺孢子菌序列数 111595、人类免疫缺陷病毒 1 型序列数 37; 疑似呼吸道定植菌普雷沃菌属序列 106、韦荣球菌属序列 10。追溯患者丈夫病史, 已于 3 年前确诊人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染, 留取患者抗凝血标本于湖北省疾病预防控制中心检测 HIV 抗体 (HIV-Ab)。

更正诊断: 重症肺炎, I 型呼吸衰竭, TW 肺炎, 肺孢子菌肺炎, HIV 感染, 中度贫血。治疗方案调整为头孢曲松 (2.0 g, q12h)、青霉素钠 (800 万 U, q12h)、卡泊芬净 (50 mg, qd; 首剂 75 mg, qd)、SMZ (400 mg/80 mg, 2 片, tid) 抗感染; 1 周后患者急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 症状不能缓解, 血气分析氧饱和度降低至 80%。10 月 1 日 HIV-Ab 阳性, 湖北省疾病预防控制中心复核 HIV-Ab 阳性, 10 月 2 日淋巴细胞免疫分析显示 $CD4^+$ 淋巴细胞占比 10.01%, 10 月 3 日胸部 CT 显示双肺磨玻璃影较 9 月 25 日进展, 见图 2。

10 月 4 日进一步调整治疗方案: 美罗培南 (1.0 g, q8h)、卡泊芬净 (50 mg, qd)、SMZ (400 mg/80 mg, 2 片, tid) 治疗 1 周; 患者呼吸窘迫症状逐渐缓解, 氧饱和度回升至 95%。10 月 14 日肺部 CT 显示双肺感染较前明显好转, 见图 3。患者于 2022 年 10 月 19 日康复出院, 脱氧条件下血氧饱和度 98%, 院外继续口服 SMZ (400 mg/80 mg, 2 片, tid)。



图 1 患者入院时肺部 CT 结果

Figure 1 Pulmonary CT results of patient at admission

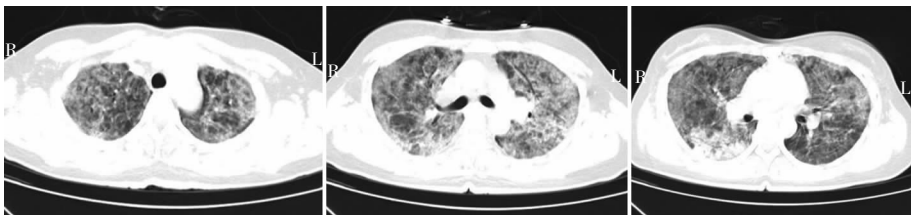


图 2 患者 10 月 3 日肺部 CT 结果
Figure 2 Pulmonary CT results of patient on October 3



图 3 患者 10 月 14 日肺部 CT 结果
Figure 3 Pulmonary CT results of patient on October 14

3 讨论

TW 是革兰阳性杆菌,为需氧菌,大小为(0.25~0.5) $\mu\text{m}\times(1.5\sim2.5)\mu\text{m}^{[1]}$ 。TW 引起的疾病称惠普尔病,较为罕见,可累及胃肠道、骨关节、神经系统、心、肺、眼部等全身多个系统、器官,典型的临床表现为关节炎及各种消化道症状,如腹泻、吸收不良和体重下降等,仅 13%~14% 的病例出现呼吸系统表现^[2]。

TW 肺炎常见的临床表现有慢性咳嗽、呼吸困难和胸膜炎性胸痛^[3]。Zhang 等^[4]总结了 20 例 TW 肺炎,最常见的临床症状为咳嗽(11 例)和呼吸困难(10 例),其次为咳痰(3 例)、胸痛(3 例)和咯血(1 例),另外还有 2 例患者未表现出明显的呼吸系统症状。TW 肺炎胸部影像学无特异性,最常见的胸部影像学表现为结节性改变,其次是间质改变和斑片状浸润^[4]。本例中的患者表现为咳嗽和呼吸困难症状,双肺弥漫大片磨玻璃阴影。

TW 检测主要是通过聚合酶链反应(PCR)、活体组织免疫组织化学和 PAS 染色、电子显微镜鉴定等特殊手段,活体组织免疫组织化学和 PAS 染色需进行胃肠道、骨关节、心脏瓣膜、淋巴结等活检,鲜有报道进行肺组织活检;电子显微镜技术大多数医院无法开展,其培养则需通过人巨噬细胞和成纤维细胞培养技术且检测周期长达 30 d^[5-6];除 PCR 外,上述手段在临床往往难以实现。但由于 TW 较为罕见和 PCR 检测的局限性,在标本菌量低、同一菌属

不同菌种导致引物设计不合理时,会引起漏诊^[7]。相比上述 TW 检测手段,mNGS 能快速准确的明确病原微生物,在常规传染病检测结果回报之前,结合临床表现先人一步精准诊断,及时干预,治疗关口前移,明显改善预后。

本例患者临床表现为咳嗽和呼吸困难症状,胸部 CT 呈现双肺大面积磨玻璃样阴影,血气分析结果提示 I 型呼吸衰竭。根据其临床表现及胸部影像学结果,常易考虑肺孢子菌或病毒合并细菌感染。考虑到患者呼吸窘迫症状较重,急需得到明确的病原学结果来指导治疗,因而立即在 HFNC 呼吸支持下行支气管镜支气管 BALF mNGS 检测,结果提示 TW、耶氏肺孢子菌、HIV 阳性。根据病原学结果,查阅相关文献,调整治疗方案为头孢曲松(2.0 g, q12h)、青霉素钠(800 万 U, q12h)、卡泊芬净(50 mg, qd)、SMZ(400 mg/80 mg, 2 片, tid)^[8-9],但患者 ARDS 症状不能缓解。考虑 TW 不同菌种对头孢曲松、青霉素不敏感的可能,更换抗感染方案为美罗培南(1.0 g, q8h)、卡泊芬净(50 mg, qd)、SMZ(400 mg/80 mg, 2 片, tid)抗感染^[9],患者 1 周内症状明显好转,胸部影像学及血氧明显好转。而更换抗感染方案后患者肺部感染迅速好转,进一步证实患者为 TW 及肺孢子菌混合感染。

在一些其他的研究中,同样观测到 TW 引起急性肺炎。Yan 等^[10]报道了 1 例 28 岁的男性 HIV 感染患者,临床表现为发热、咳嗽、呼吸困难等症状,取患者 BALF 标本行 mNGS,最终诊断为肺孢子菌与 TW 混合感染,予该患者 SMZ 抗感染后见效缓

慢,加用美罗培南 1 周后,患者症状明显改善。Guo 等^[11]通过纳米孔测序在 3 例间质性肺病合并肺部感染患者 BALF 中发现 TW。Bousbia 等^[12]通过 qPCR 发现在一些入住重症监护病房(ICU)的免疫功能低下的肺炎患者中,TW 是唯一的病原体。Fenollar 等^[13]的研究表明 TW 可能是社区获得性肺炎的病原体之一,患者吸入含有 TW 的飞沫可导致吸入性肺炎^[12]。

作为一种缺陷型细菌,TW 三羧酸循环途径基因完全缺失,生长增殖所需要的氨基酸等营养成份必须由宿主提供,是一种共生菌,患者在免疫受损时易感^[14]。研究^[15-16]表明,与 HIV 阴性受试者相比,HIV 阳性受试者中 TW 的感染率及标本中的 TW 丰度更高。此外,Lozupone 等^[17]的研究还表明,行抗逆转录病毒治疗的 HIV 阳性患者其肺部 TW 的丰度显著降低。本病例患者为 HIV 感染女性患者,其 CD4⁺ T 淋巴细胞数显著降低,免疫功能严重受损,为 TW 的易感人群。

综上分析,TW 肺部感染发病率较低,临床表现多样,胸部影像学相对无特异性,是一种相对难以诊断的疾病,对于 HIV 感染患者,医生应保持足够的警惕。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,特别是免疫力低下患者的重症感染,能早期诊断,精准治疗。本文中根据 mNGS 结果不断调整抗菌治疗方案及抗炎治疗,最终使患者转危为安,体现了疑难危重肺部感染疾病临床思维的重要性。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, et al. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease[J]. N Engl J Med, 1992, 327(5): 293 - 301.

[2] Marth T, Moos V, Müller C, et al. *Tropheryma whipplei* infection and Whipple's disease[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(3): e13 - e22.

[3] 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.

Cheng Y, Ning YZ. *Tropheryma whipplei* as the cause of acute pneumonia[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2021, 44(11): 1090 - 1093.

[4] Zhang WM, Xu L. Pulmonary parenchymal involvement caused by *Tropheryma whipplei*[J]. Open Med (Wars), 2021, 16(1): 843 - 846.

[5] Boumaza A, Ben Azzouz E, Arrindell J, et al. Whipple's di-

sease and *Tropheryma whipplei* infections: from bench to bedside[J]. Lancet Infect Dis, 2022, 22(10): e280 - e291.

[6] Raoult D, Birg ML, La Scola B, et al. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease[J]. N Engl J Med, 2000, 342(9): 620 - 625.

[7] Lin MM, Wang KQ, Qiu LD, et al. *Tropheryma whipplei* detection by metagenomic next-generation sequencing in bronchoalveolar lavage fluid: a cross-sectional study[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 961297.

[8] Lagier JC, Raoult D. Whipple's disease and *Tropheryma whipplei* infections: when to suspect them and how to diagnose and treat them[J]. Curr Opin Infect Dis, 2018, 31(6): 463 - 470.

[9] 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.

[10] Yan J, Zhang BH, Zhang ZD, et al. Case report: *Tropheryma whipplei* hide in an AIDS patient with *Pneumocystis pneumonia*[J]. Front Public Health, 2021, 9: 663093.

[11] Guo YF, Li LJ, Li ZZ, et al. *Tropheryma whipplei* detection by nanopore sequencing in patients with interstitial lung disease[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 760696.

[12] Bousbia S, Papazian L, Auffray JP, et al. *Tropheryma whipplei* in patients with pneumonia[J]. Emerg Infect Dis, 2010, 16(2): 258 - 263.

[13] 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.

[14] Bentley SD, Maiwald M, Murphy LD, et al. Sequencing and analysis of the genome of the Whipple's disease bacterium *Tropheryma whipplei*[J]. Lancet, 2003, 361(9358): 637 - 644.

[15] Garcia-álvarez L, Pérez-Matute P, Blanco JR, et al. High prevalence of asymptomatic carriers of *Tropheryma whipplei* in different populations from the North of Spain[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2016, 34(6): 340 - 345.

[16] Eberhardt KA, Sarfo FS, Klupp EM, et al. Intestinal colonization with *Tropheryma whipplei*-clinical and immunological implications for HIV positive adults in Ghana[J]. Microorganisms, 2021, 9(8): 1781.

[17] Lozupone C, Cota-Gomez A, Palmer BE, et al. Widespread colonization of the lung by *Tropheryma whipplei* in HIV infection[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(10): 1110 - 1117.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:吴登峰, 黄虎翔. 艾滋病合并惠普尔养障体与耶氏肺孢子菌混合感染 1 例[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(11): 1377 - 1380. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20234176.

Cite this article as: WU Deng-feng, HUANG Hu-xiang. AIDS patient infected with *Tropheryma whipplei* and *Pneumocystis jirovecii*: One case report [J]. Chin J Infect Control, 2023, 22(11): 1377 - 1380. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20234176.