

# 误诊为自身免疫性疾病的惠普尔病1例

姚雪娇<sup>1</sup>, 张 艺<sup>2\*</sup>, 沙永红<sup>1</sup>

<sup>1</sup>吉首大学医学院, 湖南 吉首

<sup>2</sup>湘西土家族苗族自治州人民医院风湿免疫科, 湖南 吉首

收稿日期: 2023年8月12日; 录用日期: 2023年9月6日; 发布日期: 2023年9月14日

## 摘 要

惠普尔病是由惠普尔养障体感染引起的一种罕见的慢性全身性疾病。最常见的症状是体重减轻、腹泻和腹痛。患者也可发生其他器官受累, 其中最常见的是关节受累, 关节表现为类风湿因子阴性关节炎或脊柱关节炎, 大多数患者在体重减轻、腹泻之前会出现较长时间的关节、肌肉受累症状, 这些症状通常会被误诊为自身免疫性疾病。了解惠普尔病对于自身免疫性疾病的鉴别诊断很重要。本文介绍了一例误诊为自身免疫性疾病的惠普尔病病例, 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

惠普尔病, 惠普尔养障体, 自身免疫性疾病

# A Case of Whipple's Disease Misdiagnosed as an Autoimmune Disease

Xuejiao Yao<sup>1</sup>, Yi Zhang<sup>2\*</sup>, Yonghong Sha<sup>1</sup>

<sup>1</sup>College of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan

<sup>2</sup>Department of Rheumatology and Immunology, People's Hospital of Xiangxi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Jishou Hunan

Received: Aug. 12<sup>th</sup>, 2023; accepted: Sep. 6<sup>th</sup>, 2023; published: Sep. 14<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Whipple's disease is a rare chronic systemic disease caused by infection with *Tropheryma whipplei*. The most common symptoms are weight loss, diarrhoea and abdominal pain. Patients may also develop other organ involvement, most commonly joint involvement in the form of rheumatoid

\*通讯作者。

factor-negative arthritis or spondyloarthritis, and in most patients, weight loss and diarrhoea are preceded by a prolonged period of joint and muscle involvement, which is often misdiagnosed as an autoimmune disease. Understanding Whipple's disease is important for the differential diagnosis of autoimmune diseases. This article presents a case of Whipple's disease misdiagnosed as an autoimmune disease, with the aim of improving clinical understanding of Whipple's barrier organism infection and achieving early diagnosis and treatment.

## Keywords

Whipple's Disease, *Tropheryma whipplei*, Autoimmune Disease

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 研究背景

惠普尔病是一种少见的慢性多系统的全身感染性疾病，该病临床表现多样，无特异性。该病前驱期表现为关节炎、体重减轻和贫血，随后发展为腹痛、腹胀和恶病质。其他临床表现包括心血管系统、呼吸系统和神经系统病症等。临床上常误诊为自身免疫性疾病、炎症性肠病等其他疾病[1][2]。

## 2. 临床资料

患者，女，73岁，因“活动后胸闷气紧伴双下肢水肿10余天”入院，患者于入院前10余天前行重体力活后出现双下肢水肿，伴活动时胸闷、气促不适，无晨轻暮重，无颜面部浮肿，无心悸、胸痛，无夜间阵发性呼吸困难及端坐呼吸等不适，起病后在当地医院就医(具体用药情况不详)，水肿呈进行性加重，为求诊治遂来我院全科医学科门诊就诊，门诊以“双下肢水肿查因”收入院，此次起病以来患者精神、食纳一般，夜间睡眠欠佳，大小便正常，体重无明显增减。

既往有“左膝关节滑膜炎、脑萎缩、颈椎退行性病变”病史，否认“高血压”、“糖尿病”、“冠心病”病史，个人史、婚育史、家族史无特殊。

入院查体：T：37.2℃ P：87次/分、R：20次/分、Bp：123/65 mmHg。神志清楚，体型肥胖，自动体位，查体合作。口唇无发绀，咽部无红肿，声音无嘶哑。双肺呼吸音稍低，双肺可闻及中量湿性啰音。心率87次/分，律齐，心音可，未闻及明显杂音。腹部隆起，无压痛及反跳痛，肠鸣音正常。双膝关节肿胀，左膝关节处皮温升高，无压痛，双下肢中度凹陷性水肿。

入院后完善实验室检查：血常规 + CRP：淋巴细胞百分数18.50%，C-反应蛋白54.49 mg/L。凝血常规检查：纤维蛋白原含量4.195 g/L。血浆D-二聚体测定(D-Dimer)：D-二聚2.16 μg/ml。血气分析：PH：7.498，PCO<sub>2</sub>：38.5 mmHg，PO<sub>2</sub>：52.3 mmHg (氧浓度：21)，BE：6.2 mmol/L，HCO<sub>3</sub>：29.8 mmol/L，SO<sub>2</sub>：88.8%，Lac：2.3 mmol/l，血沉：血沉44.00 mm/h。肝功能补充检查 + 肝功能常规检查：腺苷脱氨酶24.0 U/L，总蛋白52.1 g/L，白蛋白30.9 g/L，白球比1.46 g/L。C-反应蛋白38.80 mg/L。抗核抗体检测(免疫印迹法)：抗JO-1阳性，Ro-52阳性。甲功I：促甲状腺素5.5630 μIU/mL。

影像学检查：胸部CT：双肺弥漫性病变，考虑肺间质纤维化？肺水肿？间质性肺炎？肺动脉CTA：1) 肺动脉CTA未见明显异常。2) 双肺炎性病变，建议治疗后复查。3) 双下肺间质性病变，建议定期复查。4) 双侧胸腔积液并双下肺局部膨胀不全。肺动脉CTA [双源]：1) 肺动脉CTA未见明显异常。2) 双

肺炎性病变,建议治疗后复查。3) 双下肺间质性病变,建议定期复查。4) 双侧胸腔积液并双下肺局部膨胀不全。肢动脉血管彩超(双侧): 1) 右下肢小隐静脉腔内红细胞自发显影; 2) 双下肢动脉内中膜增厚并多发珍珠斑块形成。腹部(肝胆脾胰肾)+ 门静脉系 + 泌尿系 + 肾动脉彩超: 1) 肝实质弥漫性病变——考虑: 脂肪肝; 2) 左肾囊肿; 3) 双肾盏强光点。请结合临床考虑。磁共振平扫(2 部位): 1) 双膝关节退行性变: 关节面下骨髓水肿及囊变(左膝明显); 关节软骨损伤。2) 双膝关节内、外侧半月板撕裂。3) 双膝关节积液; 左膝关节囊内多发游离体可能性大。4) 左膝前交叉韧带改变,不排除损伤; 右膝前交叉韧带改变: 变性? 容积效应? 5) 双膝关节周围软组织肿胀。

诊疗经过: 入院后予以孢哌酮钠/舒巴坦钠联合盐酸莫西沙星抗感染、利尿消肿、肝素抗凝、艾司奥美拉唑抑酸护胃、改善循环、减轻心脏负荷、维持水电解质及酸碱平衡及对症支持治疗,患者症状未见好转。完善抗核抗体检测提示肌炎相关抗体阳性,考虑自身免疫性疾病,后转入我院风湿免疫科,予以甲强龙 40 mgqd、环磷酰胺抑制免疫、抗感染、利尿消肿、抗凝、抑酸护胃、改善循环、减轻心脏负荷、维持水电解质及酸碱平衡及对症支持治疗,患者出现畏寒、发热,呼吸衰竭,转入呼吸科 RICU 治疗,行气管插管接有创呼吸机辅助通气,完善支气管镜留肺灌洗液完善检查,肺灌洗液 NGS 结果示检出惠普尔养障体,诊断考虑惠普尔病; 治疗上予积极抗感染(美罗培南 + 莫西沙星 + 磷酸奥司他韦 + 伏立康唑 + 复方磺胺甲恶唑片)、化痰、营养支持、抗凝预防血栓形成、抑酸避免应激性溃疡、维持水电解质及酸碱平衡等治疗; 患者病情较前好转,转入普通病房。

### 3. 讨论

该患者为老年女性患者,既往左膝关节滑膜炎病史,因活动后胸闷气紧伴双下肢水肿入院,入院后完善检查提示肌炎相关抗体阳性、肺间质纤维化,考虑自身免疫性疾病可能性,入院后行经验性抗感染治疗及激素抗炎、免疫抑制剂环磷酰胺控制病情后,肺部感染仍进一步加重,并出现发热,后完善肺灌洗液 NGS 结果示检出惠普尔养障体,考虑惠普尔病诊断。

惠普尔病是由乔治·惠普尔在 1907 年首次描述的一种多系统慢性传染病。其是由惠普尔养障体感染所致[3]。关于惠普尔病的研究很少。据报道,其发病率约为 1:1,000,000 [4]。发病人群以西欧血统的白人男性为主[5],典型的惠普尔病在亚洲本土人口中非常罕见[6],据报道目前日本为 14 例,中国 1982 年首次报道本病,目前报道了 11 例[7]。近年来随着诊断技术的进步,惠普尔病患者的确诊数量正在快速增加。惠普尔病的诊断主要依靠组织病理学检查,主要通过从十二指肠或其他受累组织的活检标本来确诊。在过去的几十年里,由于聚合酶链式反应(PCR)的发现,开始采用 PCR 技术诊断惠普尔病,目前该方法的使用越来越普遍。惠普尔养障体 DNA 首次在一患有间质性肺炎的儿童支气管肺泡灌洗液中发现[8]。近年来,随着支气管肺泡灌洗液的宏基因组学下一代测序(meta-genomics next generation sequencing, mNGS),的开展,越来越多的惠普尔病病例被发现并诊断[9]。本例患者即是通过 mNGS 明确了肺部感染的病原体。

惠普尔病的特点是临床表现多样,可以分为与胃肠道系统相关的症状和体征以及肠外表现的症状和体征[10]。与胃肠系统相关的常见体征和症状是体重减轻、腹泻和腹痛。常见的肠外表现有关节痛和关节炎、贫血、发热、淋巴结肿大和色素沉着。不太常见的肠外表现有心血管系统(心内膜炎、心包炎)、呼吸系统(慢性咳嗽、呼吸困难、胸痛)、间质性肺病、中枢神经系统(认知改变、核上性凝视麻痹、共济失调和感觉缺陷)和眼部(视力丧失、葡萄膜炎和视网膜炎) [11]。典型惠普尔病的最常见的肠外表现是类风湿因子阴性关节炎和/或关节痛,经常伴有发热和急性期反应物升高[12]。而且报道慢性滑囊炎和腱鞘炎为主要表现的惠普尔病,经常误诊为自身免疫性疾病,抗风湿治疗往往无效[13]。目前,有许多文献报道惠普尔病患者被误诊为自身免疫性疾病,且都曾接受激素或免疫抑制剂治疗,严重影响患者预后[2] [14]。

本例患者在早期未表现出明显的消化道症状,同时存在抗核抗体阳性,既往有慢性滑膜炎病史,种种表现使得将该病与自身免疫性疾病混淆,使得诊断既费力又有挑战性。许多的惠普尔病患者最初被错误诊断为自身免疫性疾病并开始免疫抑制治疗。在这些病例中,如果开始免疫抑制治疗后临床症状无改善或症状加重,则应怀疑惠普尔病或其他诊断[15]。

治疗的主要目标是根除惠普尔养障体。抗生素是首选药物,但对这类治疗没有统一的指导方针,抗感染治疗方案为经验性治疗,缺乏足够的依据支持[16]。有效的抗菌药物包括青霉素、链霉素、四环素、头孢曲松、美罗培南、磺胺、多西环素和羟氯喹等[17]。最常见的抗生素治疗方案是静脉注射头孢曲松或美罗培南,然后是甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲恶唑[18][19]。

尽管惠普尔病被大众认知已有一百多年的历史,但仍然存在相当大的诊断延迟。本病例报告旨在提高该疾病意识,这是早期诊断和充分治疗的基础。在自身免疫性疾病的鉴别诊断中应考虑惠普尔病。正确的诊断可以避免不必要的检查和治疗,降低疾病的死亡率和后遗症。

## 参考文献

- [1] Puéchal, X. (2013) Whipple's Disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **72**, 797-803. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202684>
- [2] Meudec, L., Jelin, G., Goossens, J., et al. (2021) Whipple Disease Mimicking Polymyalgia Rheumatica with Initial Response to Tocilizumab. *Internal Medicine Journal*, **51**, 2151-2152.
- [3] 范红, 施毅. 少见病原体肺部感染的诊疗思路[J]. 华西医学, 2023, 38(1): 1-5.
- [4] Obst, W., Von Arnim, U. and Malfertheiner, P. (2014) Whipple's Disease. *Visceral Medicine*, **30**, 167-172. <https://doi.org/10.1159/000363781>
- [5] Schnider, P.J., Reisinger, E.C., Gerschlager, W., Müller, C., et al. (1996) Long-Term Follow-Up in Cerebral Whipple's Disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **8**, 899-903.
- [6] Ye, H., Hu, X., Tong, T.R.S., et al. (2023) Whipple's Disease Presenting as Weight Gain and Constipation in a Chinese Woman. *BMC Infectious Diseases*, **23**, Article 302. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08276-y>
- [7] Yajima, N., Wada, R., Kimura, S., Matsuzaki, Y., et al. (2013) Whipple Disease Diagnosed with PCR Using Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Specimens of the Intestinal Mucosa. *Internal Medicine*, **52**, 219-222.
- [8] Lagier, J.C. and Raoult, D. (2018) Whipple's Disease and *Tropheryma whippelii* Infections: When to Suspect Them and How to Diagnose and Treat Them. *Current Opinion in Infectious Diseases*, **31**, 463-470. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000489>
- [9] 中华医学会检验医学分会临床微生物学组, 中华医学会微生物学与免疫学分会临床微生物学组, 中国医疗保健国际交流促进会临床微生物与感染分会. 宏基因组高通量测序技术应用于感染性疾病病原检测中国专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(2): 107-120.
- [10] Dutly, F. and Altwegg, M. (2001) Whipple's Disease and "*Tropheryma whippelii*". *Clinical Microbiology Reviews*, **14**, 561-583. <https://doi.org/10.1128/CMR.14.3.561-583.2001>
- [11] Kucharz, E.J., Kramza, J., Grosicka, A. and Pieczyrak, R. (2021) Clinical Manifestations of Whipple's Disease Mimicking Rheumatic Disorders. *Reumatologia*, **59**, 104-110. <https://doi.org/10.5114/reum.2021.105418>
- [12] Dolmans, R.A., Boel, C.H., Lacle, M.M. and Kusters, J.G. (2017) Clinical Manifestations, Treatment, and Diagnosis of *Tropheryma whippelii* Infections. *Clinical Microbiology Reviews*, **30**, 529-555. <https://doi.org/10.1128/CMR.00033-16>
- [13] Dubost, J.J., Couderc, M., Mathieu, S., Tournadre, A. and Soubrier, M. (2020) Chronic Bursitis and Tenosynovitis Revealing Whipple's Disease. *Joint Bone Spine*, **87**, 481-482. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.01.010>
- [14] 赵亚伟, 徐丽玲, 苗苗, 等. 模拟风湿性多肌痛的惠普尔病 1 例并文献复习[J]. 中国临床案例成果数据库, 2022(1): E06820-E.
- [15] Viegas, A.F., Lopes, A.M., Venade, G., et al. (2023) Why Is Whipple's Disease Still a Challenging Diagnosis? A Case Report and Brief Review of Literature. *Cureus*, **15**, e34029. <https://doi.org/10.7759/cureus.34029>
- [16] 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.
- [17] 张海明. 惠普尔养障体肺炎临床特征分析[J]. 华西医学, 2023, 38(4): 500-505.
- [18] Faurle, G.E., Moos, V., Bläker, H., Lodenkemper, C., et al. (2013) Intravenous Ceftriaxone, Followed by 12 or Three

---

Months of Oral Treatment with Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Whipple's Disease. *Journal of Infection*, **66**, 263-270.

- [19] 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.