

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250404

CSTR: 32417.14.j.issn.1008-6358.2025.20250404

· 临床病例分析 ·

以纵隔脓肿为主要表现的惠普尔病 1 例报告

黄正义¹, 毕陶然², 卢冰冰², 高占成^{2*}

1. 北京大学人民医院老年科, 北京 100044

2. 北京大学人民医院呼吸与危重症医学科, 北京 100044

〔摘要〕 2023 年 2 月, 北京大学人民医院呼吸与危重症医学科收治 1 例 48 岁中年男性患者, 主因咳嗽、咳痰就诊, CT 提示纵隔气管隆突下可见一团块软组织密度灶, 纵隔脓肿穿刺液的宏基因组学二代测序提示惠普尔养障体感染, 过碘酸-希夫染色阳性, 既往无腹泻、体质量减轻、关节疼痛史, 诊断为惠普尔病, 予头孢曲松序贯复方磺胺甲噁唑治疗。患者出院后接受抗感染治疗 1 年, 临床症状明显改善, 一般情况良好, 继续随访中。

〔关键词〕 惠普尔病; 惠普尔养障体; 宏基因组学二代测序; 纵隔脓肿

〔中图分类号〕 R 519.1

〔文献标志码〕 B

A case report of Whipple's disease presenting as mediastinal abscess

HUANG Zhengyi¹, BI Taoran², LU Bingbing², GAO Zhancheng^{2*}

1. Department of Geriatrics, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

2. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

〔Abstract〕 In February 2023, a 48-year-old male with cough and expectoration was admitted to the Department of Pulmonary and Critical Care Medicine of Peking University People's Hospital. CT indicated mediastinal soft-tissue mass under the tracheal carina. Meta-genomics next generation sequencing of mediastinal abscess suggested infection with *Tropheryma whippelii*, which was positive for periodic acid-Schiff staining. The patient had no history of diarrhea, weight loss, or joint pain. The patient was diagnosed with Whipple's disease and treated with ceftriaxone followed by trimethoprim-sulfamethoxazole therapy. After 1-year post-discharge therapy, the patient's symptoms and general condition improved significantly, and remained to follow.

〔Key Words〕 Whipple's disease; *Tropheryma whippelii*; meta-genomics next generation sequencing; mediastinal abscess

惠普尔病 (Whipple's disease, WD) 是一种罕见的由惠普尔养障体 (*Tropheryma whippelii*, TW) 引起的慢性感染性疾病。TW 是一种革兰阳性杆菌, 在自然环境中普遍存在。WD 主要累及关节、消化系统、神经系统及心脏, 临床表现具有异质性, 包括关节痛、体质量减轻、腹痛及腹泻; 此外, 患者还可能出现发热、淋巴结肿大、认知功能障碍及心内膜炎等^[1]。

WD 的纵隔及淋巴结受累较少见, 不易早期诊断, 误诊或漏诊后致死率高, 宏基因组学二代测序 (meta-genomics next generation sequencing, mNGS) 有助于提高以肺部受累为主的 WD 的诊断率。本文报告 1 例胸部 CT 发现

纵隔占位, 并对经支气管超声引导针吸活检 (endobronchial ultrasound guided tranbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA) 穿刺液进行 mNGS 及过碘酸-希夫 (periodic acid-Schiff, PAS) 染色证实为 TW 感染的患者。

1 病例资料

1.1 患者病史 患者男性, 48 岁, 因“咳嗽、咳痰 7 周, 发现纵隔占位 1 个月”于 2023 年 2 月收入北京大学人民医院。患者入院 7 周前曾感染严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2), 并出现发热, 体温最高达 38 ℃, 伴肌痛, 无胸痛、呼吸困难, 无恶心、呕吐, 无头晕、头痛,

〔收稿日期〕 2025-04-01 〔接受日期〕 2025-04-20

〔基金项目〕 北京市自然科学基金 (7242152). Supported by Natural Science Foundation of Beijing (7242152).

〔作者简介〕 黄正义, 硕士, 住院医师。E-mail: huangxiaoyi@qq.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 010-88326666, E-mail: zcgao@bjmu.edu.cn

未诊治；上述症状好转后，患者出现咳嗽、咳白痰，不伴发热，未诊治。2023年1月，患者咳嗽、咳痰症状仍未缓解，于当地医院就诊，血常规未见异常，胸部CT（图1A）显示纵隔气管隆突下可见一团块状软组织密度灶，大小4.9 cm×6.5 cm，未进一步诊治。2周前，患者于夜间出现咽部紧缩感，有夜间憋醒，休息后可缓解，不伴咳嗽、咳痰，1周前就诊于当地医院，胸部增强CT（图1B）示后纵隔气管隆突下方软组织密度灶，大小约5.9 cm×6.4 cm，平扫CT值为55 Hu，增强扫描未见明显强化，边界尚清。为进一步诊治，以“纵隔占位”收入北京大学人民医院呼吸与危重症医学科。自患病以来，患者精神、饮食、睡眠可，大小便如常，体质量无明显改变。

既往史、个人史、家族史：患者发现血压升高2年，血压最高160/90 mmHg，日常血压130/90 mmHg，目前未服用降压药。车祸后锁骨骨折、头部外伤史，骨折术后20余年，有鼾症，

未诊治。无糖尿病、冠心病、病毒性肝炎、结核病史及其密切接触史，无过敏史。患者从事电焊及装修行业。患者有夏季饮用生水的习惯，每年7~8次；吸烟20余年，平均0.5包/天；饮酒20余年，每日酒精摄入量约98 g；无家族病史，未戒烟酒。

1.2 入院后检查与诊断 患者入院时体温36.6℃，脉搏82次/min，呼吸18次/min，血压142/90 mmHg。查体见神清，精神可，全身浅表淋巴结未触及肿大，右侧锁骨中段皮肤可见一瘢痕，头部皮肤多处瘢痕，双手指甲床色素沉着，心脏、胸肺、腹部体格检查未见明显异常，双下肢无水肿。

入院后1天查血常规示中性粒细胞比例51.2%，白细胞计数 $4.50 \times 10^9/L$ ，肝、肾功能和电解质无异常，红细胞沉降率3 mm/h，补体C3 0.88 g/L，补体C4 0.43 g/L，肿瘤标志物、血尿M蛋白、抗核抗体谱无异常。患者入院诊断为纵隔肿物性质待查；高血压病（2级，中危）；锁骨骨折术后（右侧）。

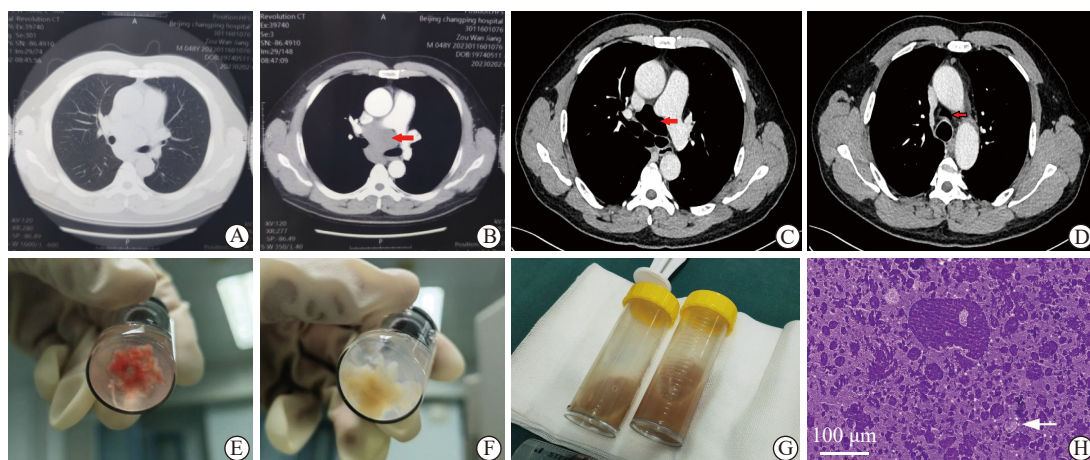


图1 患者胸部CT及淋巴结穿刺结果

Figure 1 The results of the chest CT and lymph node puncture

The patient is male, 48 years old, with cough and expectoration. A: Chest CT scan before admission; B: Soft tissue density lesion (red arrow) below the tracheal carina on enhanced chest CT; C, D: Postoperative chest CT indicated mediastinal pneumatosis and effusion (red arrows); E: No. 4R lymph node puncture specimens; F: No. 7 lymph node puncture specimens; G: Thick secretions gushed from No. 7 lymph node after puncture; H: Periodic acid-Schiff (PAS) staining of No. 7 lymph node puncture specimens revealed macrophages containing PAS-positive granules (white arrow).

入院后完善结核感染T细胞斑点试验（T-SPOT）、结核菌素（PPD）试验、血清1,3-β-D-葡聚糖检测（G试验）、半乳甘露聚糖（GM）抗原检测均为阴性。同时复查胸部增强CT

（图1C、图1D）提示双肺下叶散在炎症可能，纵隔积液、积气。完善腋窝、颈部淋巴结超声，均未提示肿大淋巴结，EBUS-TBNA诊断为气道炎症改变、纵隔淋巴结肿大；右肺中叶外侧段支

气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 细胞计数及分类提示细胞总数 $0.09 \times 10^6/\text{mL}$, 巨噬细胞比例 92%, 淋巴细胞比例 8%, 病原学检查为阴性。分别于 7 组、4R 组肿大淋巴结行超声引导下穿刺, 抽吸处较多坏死黏稠液体 (图 1E、图 1F), 其中 7 组淋巴结穿刺处见黏稠分泌物涌出 (图 1G), 穿刺标本送检病原学、病理学检查及 mNGS。穿刺标本细菌培养可见革兰阳性或阴性球菌; 7 组淋巴结穿刺标本病理 (图 1H) 提示 PAS(+); mNGS 结果 (图 2) 示 WT 阳性, 特异序列数 4 329, 每百万映射的读数 (reads per million mapped reads, RPM) 占比 233.6, 考虑为 WD、纵隔脓肿 (WT)。

1.3 WD 治疗 患者静脉滴注头孢曲松 (2 g, 每天 1 次) 抗感染, 同时完善腰椎穿刺, 取脑脊液送检常规、病原学及 mNGS 检测, 结果提示中枢神经系统未见累及。经抗感染治疗后, 患者咳嗽、咳痰症状较前好转, 于入院第 13 天出院。出院诊断为 WD; 纵隔脓肿 (WT); 高血压病 (2 级, 中危); 肾上腺增生 (左侧, 可能);

前列腺增生; 锁骨骨折术后 (右侧)。

患者出院后继续接受头孢曲松静脉滴注, 2 周后序贯口服复方磺胺甲噁唑 (trimethoprim-sulfamethoxazole, TMP-SMX; TMP 160 mg-SMX 800 mg, 1 天 2 次) 及碳酸氢钠治疗, 1 年后复查胃镜及十二指肠活检。患者于出院 8 个月后门诊随访, 症状较前好转, 复查胸部 CT (图 3A、图 3B) 示原双肺下叶散在炎症较前吸收好转, 原气管隆突下方积气消失。目前接受 TMP 160 mg-SMX 800 mg (1 天 2 次) 及碳酸氢钠治疗满 1 年, 继续随访。

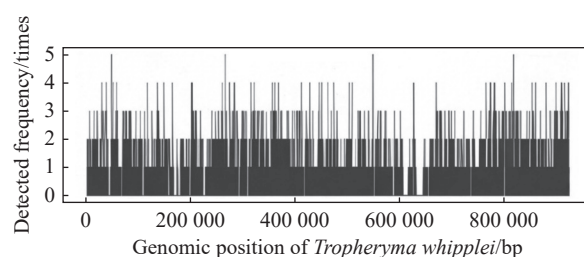


图 2 穿刺液的宏基因组学二代测序结果

Figure 2 The result of meta-genomics next generation sequencing of puncture fluid

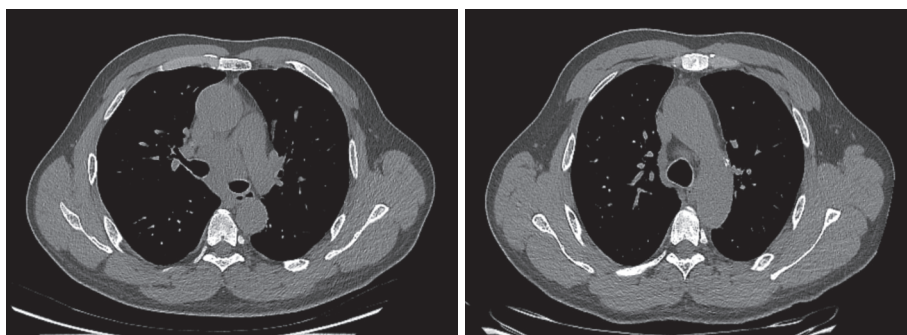


图 3 患者治疗后胸部 CT

Figure 3 Chest CT after treatment

The patient is male, 48 years old, with cough and expectoration. Eight months post-discharge, the chest CT demonstrated the complete resolution of mediastinal pneumatosis.

2 讨论

WD 最初于 1907 年由 George H. Whipple^[2] 报告, 直到 1997 年 WT 才实现成功培养^[3]。美国住院患者的横断面研究^[4] 显示, 2016—2018 年 WD 患病率约为 4.6/100 万, 患者平均年龄为 (60.2±1.6) 岁。WD 在高加索男性中更为常见, 亚洲人群病例少有报道。一般 WD 的早期症状

无特异性, 明确诊断需要数年时间。大多数典型患者的早期临床表现是关节痛和 (或) 关节炎、发热和血液炎症指标升高^[5], 在疾病中晚期则出现腹泻、体质量减轻, 甚至累及中枢神经系统、眼和 (或) 心脏^[6]。实验室检查方面, 除炎症相关指标水平升高外, 贫血、低白蛋白血症及营养吸收不良是最常见的表现。

30%~40% 典型 WD 患者会出现肺部受累^[1], 通常发生于 WD 晚期, 少数可早于胃肠道症状出现^[7]。肺部受累的临床症状有呼吸困难、干咳和(或)胸痛, 其中最常见的呼吸道症状是咳嗽, 非特异性咳嗽有时是提示 TW 感染的首要临床表现^[8]。较早的病例报道^[1, 7]中, 患者主要表现为胸腔积液、肺浸润及肉芽肿性纵隔淋巴结肿大, 其中胸腔积液和纵隔淋巴结肿大分别占比 28% 和 12%, 而肺实质受累相对较少见。近期的研究^[9-15]表明, 肺部受累患者的影像学表现有结节、间质性改变、斑片状浸润、肺门或纵隔淋巴结病及空洞, 其中, 50% 患者有肺结节, 结节可以是孤立或散在的, 实性或者磨玻璃样的; 20% 患者有肺门或纵隔淋巴结病, 纵隔受累在 CT 检查中被描述为增宽的脂肪组织和(或)低密度的病灶, 但病变并未压迫正常结构^[16-18]。

本例患者为中年男性, 起病急、病程短, 主要表现为咳嗽、咳痰, 基础疾病较少, 影像学检查无肺部病灶及坏死表现, EBUS-TBNA 术中穿刺 4R 组淋巴结见较多黄色坏死组织, 7 组淋巴结穿刺后出现脓性物质随呼气相涌出, 结合患者工作性质和饮用生水的习惯, 应考虑机会性感染可能; 同时胸部 CT 提示纵隔淋巴结肿大, 为低密度软组织影, 与上述 WD 病例报道相符, 且穿刺液为脓性, 细菌培养可见革兰阳性或阴性球菌, 应考虑脓肿混有呼吸道正常菌群可能。鉴别诊断方面, 应首先考虑与引起肺部肉芽肿性病变的疾病, 如结核病、组织胞浆菌病等相区别^[19]。目前对应病原学检查均为阴性, 暂不考虑此诊断。其次, 应鉴别包括淋巴瘤在内的纵隔肿瘤, 支气管镜及病理结果可排除此诊断。患者的纵隔感染途径尚不明确, 因其有酗酒习惯, 每日酒精摄入量较多, 不排除外消化道受累可能。患者病程中未出现关节痛、关节炎、胃肠道和全身典型症状, 同时未见中枢神经系统受累表现。因患者不能全程耐受内镜检查, 未进行十二指肠活检, 后续需继续随访消化道受累情况。

WD 的临床症状缺乏特异性, 诊断较困难, 目前主要诊断方法有聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 技术、PAS 染色及免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 染色^[20]。

WD 的特征是十二指肠活检发现固有层内 PAS 染色阳性的巨噬细胞, 但对于怀疑 WD 的患者, 仍应进行 PCR 技术或 IHC 染色以明确诊断。mNGS 是近年兴起的基于核酸检测的微生物鉴定技术, 具有非预设性、一次性检测未知病原体等特点, 目前已有通过 mNGS 检测 BALF 发现 WT 的报道^[15]。本例患者因 BALF 病原学检测阴性, 且纵隔脓肿内病原微生物性质不明确, 选择进行 mNGS 检测。结果提示 WT 感染, 同时穿刺标本 PAS 染色阳性, 从而明确 WD 的诊断。在局灶感染而没有全身症状的患者中, 特别是有纵隔感染者, mNGS 可作为明确病原学诊断的选择之一。值得注意的是, 因中枢神经系统感染的隐匿性, 对于没有神经系统症状的患者, 仍应对脑脊液进行 WT 的 PCR 检测^[21]。

因未经治疗的致命性, 患者诊断 WD 后应立即开始抗感染治疗, 但是相关疗效研究较少, 目前尚无最佳治疗方案。观察性研究^[22-23]表明, WD 的初始治疗推荐静脉使用头孢曲松 (2 g, 1 天 1 次) 或 β -内酰胺类药物 2 周, 然后予 TMP-SMX (1 天 2 次) 治疗至少 1 年。本例患者初始选择头孢曲松 (2 g, 1 天 1 次), 治疗 2 周后序贯口服 TMP 160 mg-SMX 800 mg (1 天 2 次) 治疗, 1 年后随访, 患者症状已显著改善, 继续随访中。

综上所述, WD 的临床表现呈现异质性, 特别是肺部受累表现多样, 目前尚缺乏相关诊治共识或指南。本病例报告提示对于症状表现不典型, 只有影像学提示纵隔脓肿的患者, 应将 WT 感染作为一项鉴别诊断项目, 完善对肺部和纵隔的筛查, 进行局部病灶病理和病原学的检测, 同时也证实 mNGS 技术对于 WD 的诊断价值。

伦理声明 本研究经北京大学人民医院伦理审查委员会审查批准 (2022PHB012-001)。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献 黄正义: 资料收集, 文章撰写; 毕陶然: 资料收集, 文章修改、审核; 卢冰冰: 文章修改、审核; 高占成: 选题, 文章修改、审核。

参考文献

- [1] FENOLLAR F, PUÉCHAL X, RAOULT D. Whipple's disease[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(1): 55-66.
- [2] EL-ABASSI R, SOLIMAN M Y, WILLIAMS F, et al. Whipple's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 377: 197-206.
- [3] 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.
- [4] AHMAD A I, WIKHOLM C, POTHOLAKIS I, et al. Whipple's disease review, prevalence, mortality, and characteristics in the United States: a cross-sectional national inpatient study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(49): e32231.
- [5] DOLMANS R A V, 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.
- [6] 管勤朝, 和 倩, 朱高洋, 等. 惠普尔病诊治研究进展[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2023, 23(6): 771-776.
GUAN Q Z, HE Q, ZHU G F, et al. Research updates on the diagnosis and treatment of Whipple's disease[J]. *Chin J Infect Chemother*, 2023, 23(6): 771-776.
- [7] URBANSKI G, RIVEREAU P, ARTRU L, et al. Whipple disease revealed by lung involvement: a case report and literature review[J]. *Chest*, 2012, 141(6): 1595-1598.
- [8] LAGIER J C, FENOLLAR F, RAOULT D. Acute infections caused by *Tropheryma whippelii*[J]. *Future Microbiol*, 2017, 12: 247-254.
- [9] ZHANG W M, XU L. Pulmonary parenchymal involvement caused by *Tropheryma whippelii*[J]. *Open Med (Wars)*, 2021, 16(1): 843-846.
- [10] LAGIER J C, 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] 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.
- [12] HOFMANN P, DURISCH N, BUETIKOFER C, et al. Granulomatous lung disease and immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple's disease[J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(6): e243633.
- [13] GUO Y F, LI L J, LI Z Z, et al. *Tropheryma whippelii* detection by nanopore sequencing in patients with interstitial lung disease[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 760696.
- [14] 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.
- [15] FENOLLAR F, PONGE T, SCOLA B L, et al. First isolation of *Tropheryma whippelii* from bronchoalveolar fluid and clinical implications[J]. *J Infect*, 2012, 65(3): 275-278.
- [16] SAMUELS T, HAMILTON P, SHAW P. Whipple disease of the mediastinum[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1990, 154(6): 1187-1188.
- [17] KUBASKA S M, SHEPARD J A, CHEW F S, et al. Whipple's disease involving the mediastinum[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1998, 171(2): 364.
- [18] TJANDRA D P, BRETT A, MURUGASU A. Use of bevacizumab in a patient with Whipple's disease: managing diagnostic uncertainty[J]. *BMJ Case Rep*, 2023, 16(10): e256460.
- [19] MACDERMOTT R P, GRAEME-COOK F M. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 37-1997. A 59-year-old man with anorexia, weight loss, and a mediastinal mass[J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(22): 1612-1619.
- [20] BOUMAZA A, BEN AZZOUZ E, ARRINDELL J, et al. Whipple's disease and *Tropheryma whippelii* infections: from bench to bedside[J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(10): e280-e291.
- [21] 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.
- [22] FEURLE G E, JUNG 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.
- [23] BAI J C, MAZURE R M, VAZQUEZ H, et al. Whipple's disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004, 2(10): 849-860.

[本文编辑] 孙梦瑶

引用本文

黄正义, 毕陶然, 卢冰冰, 等. 以纵隔脓肿为主要表现的惠普尔病 1 例报告[J]. 中国临床医学, 2025, 32(3): 519-523.
HUANG Z Y, BI T R, LU B B, et al. A case report of Whipple's disease presenting as mediastinal abscess[J]. *Chin J Clin Med*, 2025, 32(3): 519-523. DOI: [10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250404](https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250404)