

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.037

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.037>

· 临床病例讨论 ·

髋关节广泛耐药性结核分枝杆菌感染诊治 1 例

李聪^{1,2}, 李旭升¹, 张浩强¹, 李鹏^{1,3}, 程永刚^{1,2}, 叶铄¹

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院关节外科, 兰州 730000; 2. 西北民族大学医学部, 兰州 730000;
3. 甘肃中医药大学, 兰州 730000)

[摘要] 髋关节广泛耐药性结核菌感染临床少见, 其确诊所需时间较长, 往往确诊时已为晚期, 对髋关节的结构和功能已造成巨大破坏, 治疗复杂, 给患者造成了沉重的负担。中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院收治的1例以左髋关节疼痛为首发症状的年轻患者, 初步考虑为左髋关节结核, 经一期骨水泥旷置术及规律抗结核治疗5个月后感染复发, 二次旷置并行基因检测后确诊为左髋关节广泛耐药性结核分枝杆菌感染。

[关键词] 广泛耐药性结核分枝杆菌; 髋关节二期翻修术; 抗结核治疗

Diagnosis and treatment of extensively drug-resistant mycobacterium tuberculosis infection of hip joint: A case report

LI Cong^{1,2}, LI Xusheng¹, ZHANG Haoqiang¹, LI Peng^{1,3}, CHENG Yonggang^{1,2}, YE Shuo¹

(1. Department of Joint Surgery, 940th Hospital of PLA Joint Logistics Support Force, Lanzhou 730000; 2. Medical College of Northwest Minzu University, Lanzhou 730000; 3. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

Abstract Extensively drug-resistant mycobacterium tuberculosis infection of the hip joint is rare in clinical practice, and its diagnosis requires a long median time. It is often at an advanced stage at the time of diagnosis. It has caused great damage to the structure and function of the hip joint, and its treatment is complicated, which causes a heavy burden on patients. A young patient with left hip joint pain as the first symptom was admitted to our hospital, initially he was considered having mycobacterium tuberculosis infection of the left hip joint. But the infection recurred after 5 months with a primary bone cement exclusion surgery and regular anti-tuberculosis treatment. So we had to perform the second surgery and genetic testing. Later, he was diagnosed as extensively drug-resistant

收稿日期 (Date of reception): 2021-08-04

通信作者 (Corresponding author): 叶铄, Email: 1977369231@qq.com

基金项目 (Foundation item): 全军后勤科研计划面上项目 (CWH17J009); 中央高校基本科研业务费专项资金 (31920200018); 全军医学科技青年培育计划 (19QNP047); 甘肃省自然科学基金 (18JR3RA403); 甘肃省青年科技基金 (18JR3RA410); 甘肃省卫生行业科研计划项目 (GSWSKY2018-21, GSWSKY2019-94); 兰州市人才创新创业项目 (2019-RC-65)。This work was supported by the Military Logistics Research Project (CWH17J009), the Fundamental Research Funds for the Central Universities (31920200018), the Military Medical Science and Technology Youth Development Program (19QNP047), Natural Science Foundation of Gansu Province (18JR3RA403), the Youth Science and Technology Foundation of Gansu Province (18JR3RA410), the Health Industry Research Plan Project of Gansu Province (GSWSKY2018-21, GSWSKY2019-94), and the Lanzhou Talent Innovation and Entrepreneurship Project (2019-RC-65), China.

mycobacterium tuberculosis infection in the left hip joint.

Keywords extensively drug-resistant mycobacterium tuberculosis; second-stage total arthroplasty of the hip joint; anti-tuberculosis treatment

骨关节结核是指由结核分枝杆菌引起的骨骼系统和相关软组织的感染,在我国,骨关节结核约占所有结核的9.30%,其中髋关节结核占有骨关节结核的5.40%^[1]。髋关节耐药性结核感染临床少见,不恰当的治疗可能会导致患侧关节或肢体结构与功能的完全丧失,患者需要长疗程的抗结核治疗,当病程进展到晚期,往往需要配合手术干预。西北地区作为我国结核菌感染的高发地区,其发病率和耐药率更高。中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院收治的1例左侧髋关节耐药性结核感染患者经抗结核治疗、骨水泥旷置术、二期全髋关节置换术取得了良好的效果,报告如下。

1 临床资料

患者,男,24岁,既往无肺结核或消化道结核病史,2020年3月因左髋关节疼痛为首发症状,初步考虑为髋关节结核(图1),在中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院行“左髋关节清创术、左髋关节抗生素骨水泥旷置术”,术后病理提示结核菌感染(图2),按照“HREZ”(异烟肼,0.3 g,口服,1次/d;利福平,0.45 g,口服,1次/d;乙胺丁醇,0.45 g,口服,1次/d;吡嗪酰胺,0.45 g,口服,1次/d)化疗方案口服抗结核药物5个月。

2020年8月因髋关节脓包、积液2次入院,高度怀疑结核菌耐药,再次行“左髋关节清创术、左髋关节抗生素骨水泥旷置术”,术后病理提示结核菌感染(图3),术后行髋关节滑膜组织基因检测显示结核菌耐药(表1),并且为广泛耐药结核病(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)^[2],遂按照“Lzd-Cm-Pto-Cs-Cfz-Z”(利奈唑胺0.6 g,口服,1次/d;卷曲霉素0.75 g,肌肉注射,1次/d;丙硫异烟胺0.2 g,口服,3次/d;环丝氨酸0.25 g,口服,3次/d;氯法齐明0.1 g,口服,1次/d;吡嗪酰胺1.5 g,口服,1次/d)化疗方案^[2]给予抗耐药结核杆菌治疗,术后伤口愈合出院。

出院后于外院继续按照原方案治疗结核病,8个月后复查提示耐药型结核已控制,遂至我院行二期左髋关节置换术。完善相关检查:WBC $7.86 \times 10^9/L$, CRP 0.292 mg/dL, PCT 0.042 ng/mL,

IL-6 4.8 pg/mL, ESR 3.0 mm/h。

取左髋后外侧切口显露髋关节,暴露股骨抗生素骨水泥间置器,屈曲、内收、内旋髋关节,脱出假体失败,在大转子水平于小转子上方1.0 cm处截骨,显露髋臼及骨水泥假体,取出假体,见髋臼内陷,髋关节挛缩,周围无脓性分泌物及坏死组织,遂行左侧全髋关节置换术,术后病理提示滑膜炎(图4)。术后继续按原方案给予患者抗耐药结核杆菌治疗,术后1、2、3个月随访未诉不适。

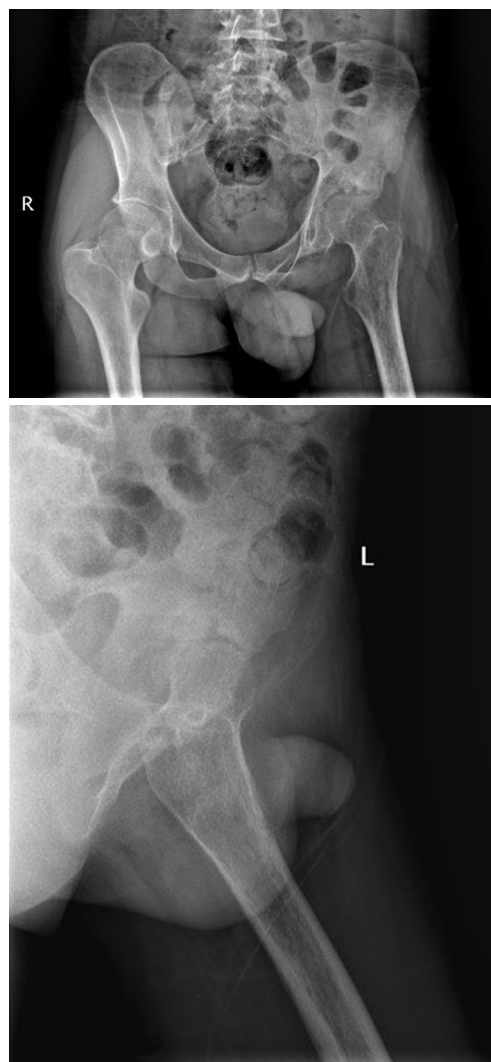


图1 患者术前髋关节X线片

Figure 1 X-ray of the patient's hip joint before operation



图2 患者初次行髋关节旷置术后X线片(A)、术后病理检查(B; HE, × 100)

Figure 2 X-ray (A) and pathological examination (B; HE, × 100) of the patient after the first time of the operation

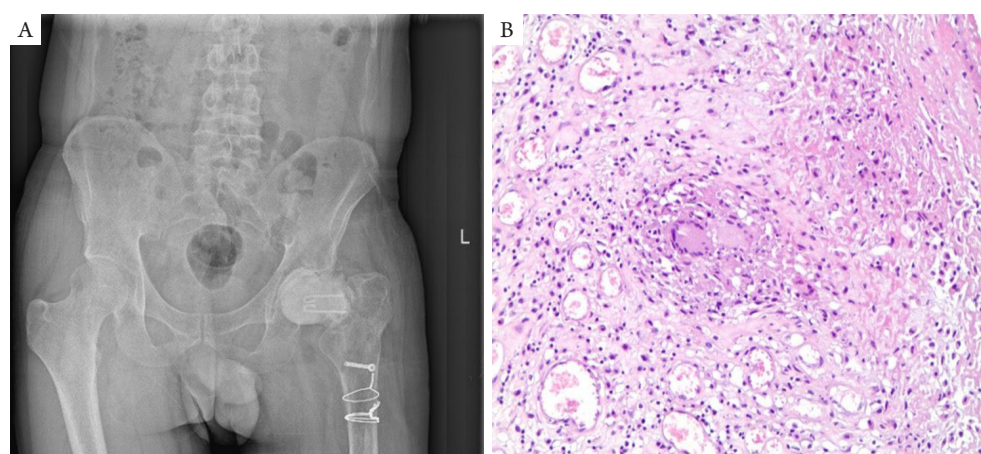


图3 患者二次行髋关节旷置术后X线片(A)、术后病理检查(B; HE, × 100)

Figure 3 X-ray (A) and pathological examination (B; HE, × 100) of the patient after the second time of the operation

表1 患者结核分枝杆菌基因检测结果

Table 1 Results of the patient's genetic testing of the mycobacterium tuberculosis

检测项目	英文名称	检测结果	检测所覆盖的基因位点
结核分枝杆菌复合群核酸	MeLtPro	阳性	<i>IS6110</i> 基因
利福平耐药	RIF	耐药	<i>condon521-528</i>
异烟肼耐药	INF	—	<i>rpoB</i> 基因507~533, 共27个氨基酸密码子区域内 <i>ahpC</i> 启动子区(-44~-30以及-15~-3位点)、 <i>inhA94</i> 密码子、 <i>inhA</i> 启动子区(-17~-8位点)以及 <i>katG315</i> 密码子; 可检测的耐药突变位点包括 <i>ahpC</i> 启动子-44A、-42C、-39T、-34C、-32A、-30T、-15T、12T、-10A、-10G、-10T、-9A、-6A、-4G、 <i>ahpC4T</i> 、 <i>inhA94GCG</i> 、 <i>inhA</i> 启动子-17T、-16G、-15T、-11T、-8A、-8C、 <i>katG315AGG</i> 、 <i>katG315CGC</i> <i>katG315CTC</i> 、 <i>katG315ACC</i> 、 <i>katG315AAC</i> 、 <i>katG315ATC</i> 、 <i>katG315ACA</i>
乙胺丁醇耐药	EMB	—	<i>embB</i> 基因306位密码子、406位密码子、378位密码子和497位密码子
链霉素耐药	STR	—	<i>rpsL</i> 基因43位密码子和88位密码子以及 <i>rrs</i> 基因; 513~517位点和 <i>rrs</i> 基因905~908位点
氟喹诺酮耐药	FQ	耐药, <i>gyrA88-94</i> 位密码子	<i>gyrA</i> 8894位密码子(主要是 <i>gyrA88</i> 、 <i>gyrA90</i> 、 <i>IgyrA9</i> 和 <i>gyrA94</i>)

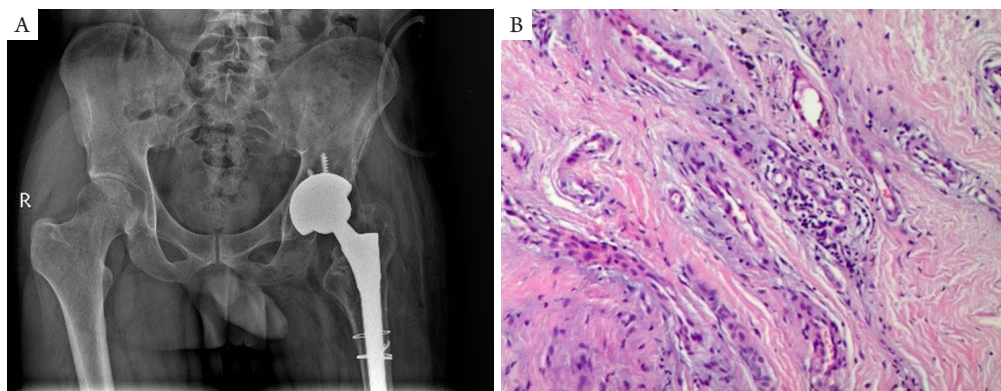


图4旷置术后行左侧全髋关节置换(A)及病理检查(B; HE, $\times 100$)

Figure 4 X-ray (A) and pathological examination (B; HE, $\times 100$) of the patient after the third time of the operation

2 讨论

骨关节结核为结核分枝杆菌感染所致的关节炎性疾病,分为原发性与继发性。原发性骨关节结核由结核杆菌直接侵犯骨、关节及其周围软组织导致,继发性骨关节结核由呼吸道或消化道或全身任何部位的结核杆菌经血行或淋巴途径转移至骨关节部位导致发病。综合全球数据,骨关节结核占有结核病的1.0%~4.3%^[3],在我国,骨关节结核约占所有结核的9.30%,仅次于肺结核和胸膜结核,其中髋关节结核约占所有骨关节结核的5.40%^[1]。

我国人口众多,结核患者基数较大,耐药结核造成的负担居世界第二,仅次于印度^[3]。我国西安市的结核耐药率已接近40%^[4],故而结核的防控仍然不可松懈。对于疗效欠佳或复发的结核患者应高度怀疑耐药,耐药性结核尤其耐多药结核杆菌,往往诊断时间长,治疗耗时长。法国一项多中心回顾性研究^[5]表明脊柱外结核的中位诊断时间比脊柱结核长约2个月。

根据Babhulkar等^[6]的髋关节影像学分类法可以将髋关节结核分为滑膜炎阶段、早期关节炎阶段、关节炎阶段和晚期关节炎阶段4期。我国关节结核与耐药诊断专家共识中根据关节结核病理进程、关节组织结构受累及关节功能情况,把关节结核分为结核性滑膜炎、早期关节结核、晚期关节结核、毁损期关节结核四型^[3],由于其发病隐匿,临床表现无特异性,加之关节结核含菌量较少,单纯关节液涂片或培养诊断难度较大,需要根据患者的症状、体征、当地的流行病学数据、影像、检验、病理等多种手段综合诊断,世界卫生组织推荐使用较为准确的微生物学或分子学手

段来明确诊断^[3]。

早中期髋关节结核的治疗包括早期、适量、规律、全程、联合应用抗结核药物,休息,加强营养,辅以牵引、功能锻炼、滑膜切除或关节镜下关节腔清理等治疗^[7]。晚期髋关节结核在应用抗结核药物的基础上还需要外科干预,一是为了彻底清除病灶,二是为了恢复患肢功能。骨科医生已尝试过髋关节融合术、关节成形术、全髋关节置换术等不同的治疗方法^[8]。髋关节融合术虽可获得一个无痛且稳定的关节,但是却导致了患肢关节活动度大幅降低,患者生活自理能力和生活质量受到影响。本例毁损期关节结核,全髋关节置换术是目前主流的外科治疗手段。出于对术后结核复发的担忧,有学者认为应先行骨水泥旷置术,待全身结核控制后二期行全髋关节置换术,具有成功率高,并发症较少和复发率低的优点,但是存在二期手术难度大,患者恢复时间延长,增加患者负担等问题^[9-10]。也有学者^[11]认为即便是活动性髋关节结核,也可以一期行全髋关节置换术,在有效抗结核化疗,并严格选择手术指征的基础上一期行人工关节置换术,有助于更彻底清除病灶,同时完成关节功能重建,可获得良好的近期临床疗效,降低致残率,加之恢复时间短,可以减轻患者的痛苦和花费。本例的耐药型髋关节结核属于一期行全髋关节置换的禁忌证^[11]。Tiwari等^[12]所做的荟萃分析认为存在窦道的髋关节结核患者,尤其是窦道无法通过手术完全切除的患者,应该行二期髋关节置换术,有助于降低结核复发的风险,且在彻底清创和有效抗结核化疗的基础上,使用骨水泥型假体或非骨水泥型假体并不影响患者的预后及复发率。总的来说,全髋关节置换术是治疗晚期结核性髋关节炎安全有效的方法,但仍存在争议,争议点主要包括手术时机、假

体类型、疾病复发风险、并发症发生率等。

综上所述, 结核菌感染仍是对人类健康的严峻挑战, 骨关节结核疾病作为结核病中的一大类, 因其诊断的困难性、治疗的复杂性而长期被骨科医生关注。在骨关节结核中髋关节结核发病率仅次于脊柱结核和膝关节结核, 加之周围被牢固的韧带和坚强的肌肉包裹, 诊断和治疗更加困难。笔者认为针对晚期耐药性髋关节结核杆菌感染的治疗, 为避免感染复发, 应在全身结核完全控制后再行全髋关节置换术, 尤其对于本例患处流脓, 临床表现较为明显的耐药型髋关节结核患者, 一期彻底清除病灶, 置入骨水泥间置器并辅以全身抗结核化疗, 结核控制后行二期全髋关节置换术也许是更好的选择。

参考文献

- 徐洪伟, 李超, 郑润龙, 等. 2007—2019住院骨关节结核患者的临床特征[J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28(13): 1198-1201.
XU Hongwei, LI Chao, ZHENG Runlong, et al. Clinical profiles of bone and joint tuberculosis in our hospital from 2007 to 2019[J]. Orthopedic Journal of China, 2020, 28(13): 1198-1201.
- 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2019年简版)[J]. 中国防痨杂志, 2019, 41(10): 1025-1073.
Chinese Antituberculosis Association. Guidelines for chemotherapy of drug-resistant tuberculosis (short version of 2019)[J]. Chinese Journal of Antituberculosis, 2019, 41(10): 1025-1073.
- 黄迅悟, 李超. 关节结核与耐药诊断专家共识[J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28(12): 1057-1062.
HUANG Xunwu, LI Chao. Expert consensus on diagnosis of articular tuberculosis and its drug resistance[J]. Orthopedic Journal of China, 2020, 28(12): 1057-1062.
- 李于于, 曾令城, 柳巍. 2017—2018年西安市结核病耐药流行状况及相关因素分析[J]. 现代预防医学, 2019, 46(21): 4001-4004.
LI Yuyu, ZENG Lingcheng, LIU Wei. Prevalence and correlated factors of multidrug-resistant tuberculosis in Xian, 2017—2018[J]. Modern Preventive Medicine, 2019, 46(21): 4001-4004.
- Guillouzoic A, Andrejak C, Peuchant O, et al. Treatment of bone and joint tuberculosis in France: A multicentre retrospective study[J]. J Clin Med, 2020, 9(8): 2529.
- Babhulkar S, Pande S. Tuberculosis of the hip[J]. Clin Orthop Relat Res, 2002(398):93-9.
- 马永海, 甄平, 邵陇龙, 等. 髋关节结核病程与全髋关节置换的关系[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(15): 2390-2395.
MA Yonghai, ZHEN Ping, SHAO Longlong, et al. Relationship between hip tuberculosis course and total hip arthroplasty[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2018, 22(15): 2390-2395.
- Sultan AA, Dalton SE, Umpierrez E, et al. Total hip arthroplasty in the setting of tuberculosis infection of the hip: a systematic analysis of the current evidence[J]. Expert Rev Med Devices, 2019, 16(5): 363-371.
- 彭伟秋, 张祥洪, 李富明, 等. 晚期活动期髋关节结核行二期全髋关节置换的治疗体会[J]. 实用骨科杂志, 2018, 24(1): 31-34.
PENG Weiqiu, ZHANG Xiaohong, LI Fuming, et al. Two-stage total hip arthroplasty after one-stage debridement for patients with advanced active tuberculosis of the hip[J]. Journal of Practical Orthopaedics, 2018, 24(1): 31-34.
- 周胜虎, 甄平, 沈伟伟, 等. 晚期活动性髋关节结核全髋关节置换术的临床研究[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2016, 10(2): 1-6.
ZHOU Shenghu, ZHEN Ping, SHEN Weiwei, et al. Effects of two-stage total hip arthroplasty on advanced active hip tuberculosis[J]. Chinese Journal of Joint Surgery. Electronic Edition, 2016, 10(2): 1-6.
- 黄迅悟, 李超. 活动性关节结核一期关节置换专家共识[J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28(13): 1153-1157.
HUANG Xunwu, LI Chao. Expert consensus on one-stage artificial joint replacement for active articular tuberculosis[J]. Orthopedic Journal of China, 2020, 28(13): 1153-1157.
- Tiwari A, Karkhur Y, Maini L. Total hip replacement in tuberculosis of hip: A systematic review[J]. J Clin Orthop Trauma, 2018, 9(1): 54-57.

本文引用: 李聪, 李旭升, 张浩强, 李鹏, 程永刚, 叶铄. 髋关节广泛耐药性结核分枝杆菌感染诊治1例[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(4): 1002-1006. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.037

Cite this article as: LI Cong, LI Xusheng, ZHANG Haoqiang, LI Peng, CHENG Yonggang, YE Shuo. Diagnosis and treatment of extensively drug-resistant mycobacterium tuberculosis infection of hip joint: A case report[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(4): 1002-1006. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.037