

·病例报告·

感染诱发灾难性抗磷脂综合征合并肢端坏死一例报告

李剑文¹ 夏成焱¹ 柳文尧² 黄晖¹ 张伟凯¹

灾难性抗磷脂综合征(catastrophic antiphospholipid syndrome, CAPS)是在很短的时间内出现多器官受累,并存在多发性小血管闭塞的组织病理学证据和实验室证实存在抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, aPL)^[1]。1992年,学者 Asherson^[2]首先提出了CAPS的概念。CAPS的概念提示临床医生对该病的早期诊断及治疗干预有助于挽救病人短期内出现的多器官功能衰竭^[3]。目前,国内尚无关于CAPS截肢的报道,国外报道也甚少。本文分析华中科技大学同济医学院附属同济医院收治的1例感染诱发CAPS合并截肢病例,结合相关文献复习,对CAPS的临床表现、诊断、治疗及预后进行分析总结。

临床资料

病人,女,39岁,因“皮疹2周,手肿肌痛11d,肢端变黑8d”入院,病人于2周前无明显诱因出现四肢点状皮疹,10d前出现右大腿及双上肢肌痛,伴双手肿胀,肢体麻木,无发热、口腔溃疡,无咳嗽、咳痰、气喘等症状。于当地医院就诊,查血常规白细胞升高($13.5 \times 10^9/L$)、转氨酶升高(ALT 159 U/L, AST 72 U/L)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)升高(16.9 mg/L)、D-D二聚体(D-D dimer)升高(4.56 mg/L)。给予护肝、抗感染、抗过敏等治疗。血培养发现金黄色葡萄球菌,四肢动静脉彩超提示符合双下肢动脉硬化,血流通畅。后病情加重,曾出现持续性下腹痛及呕吐,白细胞计数曾升至 $21.5 \times 10^9/L$, hs-CRP: 92.6 mg/L。给予告病重,加强抗感染、抗凝、改善血供、护肝护胃、纠正电解质紊乱及补液对症治疗。胸部+腹部+盆腔CT检查未见明显异常。后病人及家属要求转华中科技大学同济医学院附属同济医院治疗,以“金黄色葡萄球菌败血症”收入院。病人既往曾行胆囊切除手术,同时发现丙肝,患卵巢囊肿6年,19岁曾吸食海洛因,直系亲属有糖尿病史,梅毒螺旋体抗体定量(+),余无特殊。

入院后查体:生命体征平稳,神志清楚,四肢点状褐色皮疹及色素沉着。四肢皮温低,左足第1趾、右足第1~3趾及足掌前部紫黑色伴疼痛及麻木,双手各指腹暗红色,右大腿中段内侧有一4 cm×3 cm面积皮肤坏死,已结痂。

病人入院后,白细胞及hs-CRP、红细胞沉降率(erythro-

cyte sedimentation rate, ESR)一直处于较高水平。入院后,病人双下肢动静脉彩超提示左、右侧足背动脉峰值流速分别为39 cm/s、37 cm/s(图1);左小腿小隐静脉血栓可能,余无异常。肺部CT提示肺部感染,双侧胸腔积液并肺膨胀不全。后四肢末端逐渐出现坏疽(图2b),尤其以右足为重,后坏死平面界限清楚,在右脚掌和足背中部(图2c、d),左足坏疽进展缓慢(图2f、g)。遂决定先行右下肢截肢术,术中发现右足血供极差,遂给予行右小腿下段截肢术。术后感染指标曾有下降。截肢后5d肢体残端换药显示伤口愈合不良(图2e)。

术后第7天至术后第13天,病人病情出现骤变。首先出现腹胀,腹部平片提示符合肠梗阻征象。双下肢剧痛,双下肢MRI提示右侧胫前、胫后动脉完全闭塞,左侧胫后动脉及足底动脉闭塞。下肢血管彩超提示右下肢深静脉血栓。左足及手指坏疽进一步加重(图2h、i),右下肢残端出现坏死(图2j)。病人偶有胡言乱语。按风湿免疫科及血液科会诊意见,查抗磷脂抗体全套提示抗心磷脂抗体IgA型35.0 CU↑,抗β糖蛋白I抗体IgA 43.3 CU↑。术后第14天病人出现急性呼吸窘迫综合征的表现:胸闷、呼吸困难、心慌、大汗淋漓、烦躁。血氧饱和度测不出,双肺呼吸音粗。凝血功能极度异常:凝血酶原时间>120 s↑危,国际标准化比值>10 s↑危,纤维蛋白原<0.50 g/L↓危,活化部分凝血活酶时间>180 s↑危,结合临床表现、特征及影像学检查,考虑弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)。血常规异常:白细胞计数 $20.46 \times 10^9/L$ ↑,血红蛋白57 g/L↓,血小板计数 $70 \times 10^9/L$ ↓。肌红蛋白>1 200 ng/mL↑危。急诊请血液科、风湿免疫科及检验科会诊,根据以上检查结果及临床表现,再结合截肢后残端病检结果提示脂肪及横纹肌变性坏死及出血,血管壁增厚伴血栓形成(图3),考虑CAPS,建议输注血浆,冷沉淀,激素冲击,丙种球蛋白冲击,免疫抑制剂,血浆置换等治疗。立即予以输注新鲜冰冻血浆300 mL、冷沉淀凝血因子3.25 U,甲泼尼龙琥珀酸钠(40 mg 甲强龙)+氯化钠注射液100 mL静滴(每天1次),人免疫球蛋白(pH=4,派斯菲特,丙种球蛋白)20 g静滴,环磷酰胺(安道生)400 mg+氯化钠注射液500 mL静滴,及进行血浆置换术(机采200 mL/单位)。治疗过程中,继续监测凝血功能(凝血四项+D-D dimer)及血常规等,从而进行抗凝等对症处理。向家属交代病情,病人危重,不排除重要脏器栓塞,随时可能出现呼吸心跳骤停等危及生命的情况,家属表示理解,要求全力抢救。经过抗凝、激素、免疫抑制剂、丙种球蛋白、血浆置换及抗凝等治疗7天后,病人病情稳定,由ICU转入普通病房继续治疗,普通病房治疗1周后,病人病情稳定,未出现反复,家属要求

DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2022.01.018

作者单位:1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院骨科,武汉 430030;2. 钟祥市人民医院骨科,湖北钟祥 431900

通信作者:张伟凯, E-mail: wk-zhang@hotmail.com

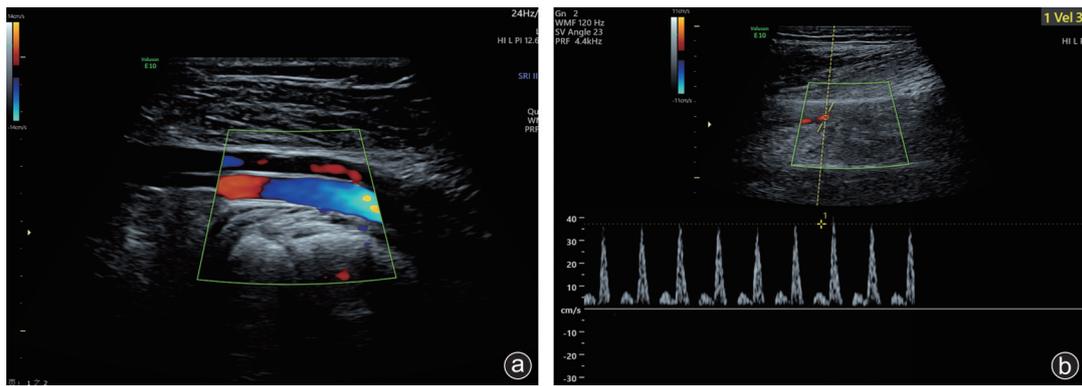


图1 术前下肢动脉彩超 a:可见双下肢动脉血流充盈、管壁光滑,管腔无明显扩张或狭窄,内未见明显异常回声;b:可见左、右足背动脉峰值流速低,均低于40 cm/s



图2 病人图片资料 a:入院时右足第1~3趾及足掌前部紫黑色;b、5 d后四肢末端逐渐出现坏疽,尤其以右足为重;c、d:10 d后右足坏死平面界限清楚,在右脚掌和足背中部;e:截肢后5 d肢体残端换药显示伤口愈合不良;f、g:左足坏疽进展缓慢,行右足截肢手术时,其坏死平面界限仍不清晰,故左足当时未行截肢手术;h、i:左足及手指坏疽进一步加重;j:右下肢残端出现坏死

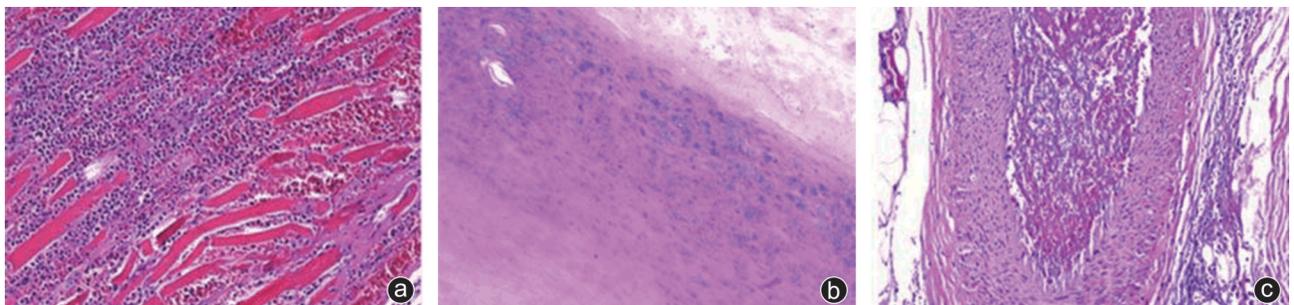


图3 病人截肢后残端病理检查结果 a:对组织进行HE染色,提示残端组织已变性、坏死,伴有出血($\times 40$);b:脂肪及横纹肌变性坏死及出血($\times 100$);c:血管壁增厚伴血栓形成($\times 100$)

转当地医院继续治疗,遂给予办理出院手续。

讨 论

CAPS是以血管内血栓形成、习惯性流产、伴随抗磷脂抗

体阳性为特征的一组临床综合征^[4-5]。其中抗磷脂抗体包括抗心磷脂抗体和/或抗 $\beta 2$ -glycoprotein I抗体^[1]。以“灾难性抗磷脂综合征”为关键词在维普、万方及中国知网数据库进行检索获取相关文献27篇。在PubMed数据库以“catastrophic

antiphospholipid syndrome, amputation”为关键词进行检索,共获取 11 篇英文文献,发表时间为 1996~2020 年,提供的信息较为有限。本文结合本例病人,对其进行分析。

临床上,CAPS 起病非常隐匿,但是进展迅速,几小时至几天内可出现多血管栓塞和急性多器官功能衰竭^[2]。基础病为原发性 APS 占 60%,不到 1%的 APS 病人会出现 CAPS,部分 CAPS 病人既往未诊断出 APS 或其他自身免疫疾病^[6-7]。尽管近些年检查手段及治疗方法有较大突破,病死率仍然高达 37%^[8-10]。据文献报道^[8,11],CAPS 病人中 69%的病人为女性,平均年龄为 38 岁。65%的病人发病都有诱因,最常见的是感染(49%),老年人中肿瘤(33%)也很常见。CAPS 临床表现为多器官或系统受累^[8],多以肾脏损伤最为常见(73%),伴有不同程度的肾衰竭;其次为肺损伤(60%),表现为急性呼吸窘迫综合征以及肺栓塞;另外,中枢神经系统、心脏和皮肤等器官也会受累。目前 CAPS 的最新诊断依据为:①有 APS 病史或存在抗磷脂抗体;②各器官受累时间 < 1 周;③有小血栓形成的组织病理学证据;④多器官血栓和(或)微血栓形成的其他表现^[12]。目前对于 CAPS 的治疗主要集中在两个方面,抗凝治疗与抑制炎症因子风暴的免疫治疗。即抗凝治疗+血浆置换和/或丙种球蛋白+激素治疗三联疗法,被认为是治疗 CAPS 的重要手段^[13]。肝素是 CAPS 最基础的抗凝治疗,肝素能促进纤溶、抑制凝血酶和抑制补体激活。血浆置换能去除血浆中的游离抗磷脂抗体、细胞因子等,还能补充白蛋白及抗凝血酶等^[5]。丙种球蛋白可直接抑制病理性抗磷脂抗体的产生并能有效的加速其清除,从而有效迅速地降低抗磷脂抗体滴度,下调炎性水平,从而降低血栓形成风险^[10]。激素治疗的主要作用是抑制细胞因子风暴,减少抗磷脂抗体介导的血栓形成。三联疗法提高了 CAPS 病人的生存率,死亡率可减少至 20%^[14]。

本例病人性别、年龄、发病时间等符合 CAPS 的临床特点,感染为诱发因素,临床表现为肺部急性呼吸窘迫综合征,双下肢血管闭塞及血栓形成,凝血功能极度异常,血小板计数减少等。本例诊断依据为:病人存在抗磷脂抗体阳性,各器官(双下肢+肺部)受累时间 < 1 周,截肢后病检结果提示有小血栓形成的组织病理学证据(图 3),多器官血栓(双下肢)。本例病人三联疗法治疗有效,挽救了病人的生命。国外文献报道,几乎所有病人都是因为血管闭塞或/和合并血栓导致截肢^[15-18]。病人截肢或感染病灶清除后病情得到有效缓解,强调及时有效抗感染、肢体坏死时及时截肢的必要性,感染在 CAPS 的发病和扩大中起重要作用,可能是通过免疫机制介导^[6,19-20]。感染诱发 CAPS 疾病的病人预后更差,据北京协和医院报道,CAPS 在积极治疗的情况下,死亡率仍高达 46%,而感染诱发的病人死亡率更高达 57%,所以积极控制感染灶显得尤为重要^[21]。

CAPS 病人死亡率极高^[21-22],早期控制病情对于改善 CAPS 病人预后具有重要作用。但是在许多情况下诊断或鉴别诊断十分困难。所以有学者提出,对于高度疑似病例,可适当放宽诊断标准以免错过最佳的治疗时机^[3]。感染对于骨

科医生来说非常常见,但是诊断 CAPS 会比较困难,当发生 CAPS 时,可能会被认为是感染急性期,治疗效果往往不理想,血管外科医生容易诊断为血栓闭塞性脉管炎。所以,诊治 CAPS 需要多领域专家协作,如血液科、风湿免疫科、感染科、重症医学科及放射介入等科室的参与,早期诊断和及时治疗对于 CAPS 病人的远期预后具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Conti F, Priori R, Alessandri C, et al. Diagnosis of catastrophic antiphospholipid syndrome in a patient tested negative for conventional tests[J]. Clin Exp Rheumatol, 2017, 35(4): 678-680.
- [2] Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome [J]. J Rheumatol, 1992, 19(4): 508-512.
- [3] 杨鑫,李登举.灾难性抗磷脂综合征的诊治要点与进展[J].血栓与止血学,2020,26(1):177-180.
- [4] Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome[J]. J Autoimmun, 2014, 48-49: 20-25.
- [5] 陶玉,张胜桃,于飞,等.灾难性抗磷脂综合征 1 例诊治报告[J].内科急危重症杂志,2018,24(6):512-515.
- [6] Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines[J]. Lupus, 2003, 12(7): 530-534.
- [7] 孙玲,张焯.灾难性抗磷脂综合征[J].中华医学杂志,2007,87(45):3238-3240.
- [8] Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry [J]. Autoimmun Rev, 2016, 15(12): 1120-1124.
- [9] Doğru A, Ugan Y, Şahin M, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome treated with rituximab: a case report [J]. Eur J Rheumatol, 2017, 4(2): 145-147.
- [10] Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Erkan D, et al. The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients [J]. Rheumatology (Oxford), 2018, 57(7): 1264-1270.
- [11] Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Macias-Diaz S, et al. The role of infectious diseases in the catastrophic antiphospholipid syndrome[J]. Autoimmun Rev, 2015, 14(11): 1066-1071.
- [12] Cervera R, Espinosa G. Update on the catastrophic antiphospholipid syndrome and the “CAPS Registry” [J]. Semin Thromb Hemost, 2012, 38(4): 333-338.
- [13] Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Colafrancesco S, et al. 14th international congress on antiphospholipid antibodies task force report on catastrophic antiphospholipid syndrome [J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(7): 699-707.
- [14] Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: the current management approach [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2016, 30(2): 239-249.
- [15] Togashi H, Shimosato Y, Saida K, et al. Childhood nephrotic syndrome complicated by catastrophic multiple arterial thrombosis requiring bilateral above-knee amputation [J]. Front Pediatr, 2020, 8: 107.
- [16] Medina G, Calleja C, Morán M, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome in a patient with Down syndrome [J]. Lupus, 2009, 18(12): 1104-1107.

(下转第 85 页)

行轨迹良好无脱位。为保证骨髓部分牢固愈合,给予伸直位固定制动,同时指导下肢肌力锻炼。4周复查,X线片见髌骨上极撕脱骨块愈合。术后7个月摄片检查可见髌骨周围愈合良好,髌骨位置良好,无缺血坏死迹象,功能恢复良好,行走时无不适感。

股四头肌肌腱断裂存在一些诊断和治疗陷阱,其可以同时合并内外侧支持带断裂。为提高该病诊断,避免漏诊误诊,应改仔细询问病史,认真进行体格检查,详细阅读影像资料后进行病情分析和诊断。同时术中可采用锚钉结合髌骨钻孔牢固缝合断裂的股四头肌肌腱及内外侧支持带,加强术后管理,促进愈合,提高疗效。

参 考 文 献

- [1] 杨全增,夏亚一,张成俊. 尿毒症合并双侧股四头肌断裂2例报告[J]. 中国矫形外科杂志, 2017, 25(2): 190-191.
- [2] 崔德栋,王晓明,王彬,等. 尿毒症长期血液透析并发双侧股四头肌肌腱断裂一例[J]. 骨科, 2016, 7(6): 462-464.
- [3] 吴国忠. 非止血带下改良髌骨穿孔结合锚钉修复急性股四头肌腱骨腱结合部断裂[J]. 中国修复重建外科杂志, 2017, 31(12): 1428-1433.
- [4] 邓铭聪,朱东平,卢明峰,等. 股四头肌腱断裂合并内侧支持带损伤1例[J]. 临床骨科杂志, 2019, 22(6): 744-745.
- [5] 王业林,王永清,赵志辉,等. 股四头肌腱移行部断裂1例报告[J]. 实用骨科杂志, 2017, 23(4): 378-380.
- [6] Bruijn JD, Sanders RJ, Jansen BR. Ossification in the patellar tendon and patella alta following sports injuries in children. Complications of sleeve fractures after conservative treatment[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 1993, 112(3): 157-158.
- [7] 冯志,姜良斌. 缝线锚钉结合改良sler缝合法修复股四头肌腱髌骨止点断裂[J]. 中国临床解剖学杂志, 2017, 33(1): 71-75.
- [8] 袁建敏,陶周善,杨民,等. 带线锚钉联合横向钻孔修复骨四头肌腱骨腱结合部断裂[J]. 中国骨伤, 2020, 33(1): 71-75.
- [9] 刘敏,杨国敬,林瑞新,等. 带线锚钉治疗膝内侧副韧带止点撕脱损伤[J]. 实用骨科杂志, 2010, 16(1): 29-30.

(收稿日期: 2020-12-05)

(本文编辑:陈姗姗)

引用格式

丁启龙,李复琴,白有海,等. 股四头肌肌腱及膝内外侧支持带腱骨结合部完全撕脱断裂一例[J]. 骨科, 2022, 13(1): 82-85. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2022.01.019.

(上接第81页)

- [17] Asherson RA, Cervera R, Klumb E, et al. Amputation of digits or limbs in patients with antiphospholipid syndrome [J]. Semin Arthritis Rheum, 2008, 38(2): 124-131.
- [18] Asherson RA, Cervera R, Shoenfeld Y. Peripheral vascular occlusions leading to gangrene and amputations in antiphospholipid antibody positive patients [J]. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1108: 515-529.
- [19] Amital H, Levy Y, Davidson C, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: remission following leg amputation in 2 cases [J]. Semin Arthritis Rheum, 2001, 31(2): 127-132.
- [20] Amital H, Rubinow A, Langevitz P, et al. Refractory leg infection as an inducer of the catastrophic antiphospholipid syndrome [J].

Ann Rheum Dis, 2004, 63(8): 1004; discussion 1004.

- [21] 黄璨,赵久良,王迁,等. 灾难性抗磷脂综合征患者的临床特征及预后[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2019, 13(4): 288-293.
- [22] 朱玮玮,王跃娟,刘琼,等. 灾难性抗磷脂综合征一例并文献复习[J]. 临床误诊误治, 2013, 26(6): 21-23.

(收稿日期: 2021-09-03)

(本文编辑:龚哲妮)

引用格式

李剑文,夏成焱,柳文尧,等. 感染诱发灾难性抗磷脂综合征合并肢端坏死一例报告[J]. 骨科, 2022, 13(1): 79-81, 85. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2022.01.018.