

·病例报告·

关节镜下清理联合抗菌药物治疗膝关节布鲁氏杆菌感染一例

朱瑞欢^{1,2} 黎金羽³ 柴生颢² 洪郭驹² 汪钦生²

【摘要】 膝关节布鲁氏菌病的症状、体征与影像学检查缺乏特异性,由布鲁氏杆菌感染引起的膝关节反复肿痛,容易与其他非感染性疾病相混淆,尤其在低风险地区,易造成漏诊、误诊。本文报道 1 例低风险地区膝关节感染布鲁氏杆菌的病例,并对该病的发生、临床表现、鉴别诊断及治疗等进行论述,为临床诊治提供参考。

【关键词】 膝关节感染;布鲁氏杆菌;膝关节镜;利福平;流行病学

布鲁氏菌病(Brucellosis)是由布鲁氏杆菌感染引起的全世界范围流行的人畜共患传染病,在我国主要流行于西部、北部畜牧业发达的地区,南方较为罕见。布鲁氏杆菌侵入人体后会影响到多个系统和组织,常累及骨与关节,多发于骶髂关节和脊柱,其中膝关节较为少见。膝关节感染布鲁氏杆菌后常表现为持续性关节疼痛,甚至肿胀,无临床特异性,影像学检查多提示早期膝骨关节炎及滑膜炎改变,关节液生化与培养并非常规检查,临床上容易漏诊、误诊。为提高人们对布鲁氏菌病的防控意识,辅助临床医生快速准确地作出诊断,制定诊疗计划,阻止病情进展,现报道 1 例低风险地区关节镜下清理联合抗菌药物治疗的膝关节布鲁氏杆菌感染病例。

临床资料

一、病史

病人,男,39岁,自诉2023年1月无明显诱因出现左膝反复肿胀、疼痛、活动受限,于当地医院就诊,予行左膝关节镜手术治疗,术后左膝仍反复肿胀、疼痛,左膝关节屈曲活动受限加重,并伴有不间断发热,经当地医院治疗未见缓解,症状反复,逐日加重。遂于2023年4月来我院门诊就诊,予口服非甾体类抗炎药、两次关节腔穿刺抽取积液等治疗,左膝仍反复肿胀疼痛,时有体温升高,最高体温39℃,口服布洛芬后体温可降至正常。为进一步诊治,遂于2023年5月28日以“膝关节肿痛查因”收入院。否认肝炎、结核病史,否认药物过敏史。

二、专科检查

左膝广泛肿胀,局部可见手术瘢痕,无红,无渗出,膝前肤温稍高,膝周广泛压痛,左膝关节主动屈伸活动度0~60°,

无弹响,无明显交锁征,浮髌试验(+),研磨挤压试验(+),抽屉试验(-)。下肢肌力、肌张力正常,下肢末端感觉、血运及趾动正常。量诊:左膝周径较右膝增加约3cm。

三、术前检查

1. 实验室检查 白细胞计数(WBC): $11.26 \times 10^9/L$,中性细胞比率:72.8%,中性粒细胞数: $8.19 \times 10^9/L$,尿酸:413.0 $\mu\text{mol/L}$,C反应蛋白(CRP):13.46 mg/dL,红细胞沉降率(ESR):20.3 mm/L,抗链球菌溶血素“O”(ASO):96.0 IU/mL,类风湿因子(RF):2.7 IU/mL。结核杆菌定性(TB-DNA):阴性(实时荧光PCR法),结核杆菌抗体(TB-Ab):阴性(胶体金法),结核感染T细胞斑点实验(T-SPOT):阴性。关节液生化检查结果中,总蛋白(TP):47.8 g/L,葡萄糖(GLU):0.41 mmol/L,乳酸脱氢酶(LDH):1347.0 U/L,腺苷脱氨酶(ADA):52.41 U/L。关节液常规检查结果中,白细胞计数(WBC-BF): $2.0321.0 \times 10^6/L$,多形核粒细胞百分比(PMN-BF%):67.6%。李凡他试验:阳性。

2. 影像学检查 双膝关节负重位X线片示双膝关节退行性变,左膝髌上囊积液(图1 a、b)。左膝CT示:①左膝关节退行性变,骨质疏松;②左膝关节大量积液(图1 c)。左膝MRI示:①左膝关节囊、髌上囊、腓肌管大量积液并多发滑膜结节,考虑滑膜类病变,建议穿刺活检组织检查;②左膝关节骨质疏松(图1 d、e)。

四、术前诊断

左膝关节肿痛查因:①痛风性关节炎? ②类风湿性关节炎? ③关节镜术后膝关节感染?

五、手术探查及治疗

完善术前相关检查,排除手术禁忌证后于2023年5月31日在腰硬联合麻醉下,取内外侧膝眼入路进行左膝关节镜探查清理术。取仰卧位,左侧大腿近端1/3处放置充气式气压止血带,术野常规碘伏消毒、防水铺巾,左膝髌骨外上缘穿刺刺入关节腔,抽取淡红色液体,送实验室检查及培养(图1 f)。屈膝90°,于外侧膝眼处以手术刀尖端穿刺入关节腔内,置入水管及关节镜,灌注扩张左膝关节,于内侧膝眼作切口置入刨削器及出水管,探查见髌上囊、髌间窝、内外侧间室、内外侧隐窝大量斑片状滑膜增生(图1 g),左膝内外侧半月

DOI:10.3969/j.issn.1674-8573.2024.01.020

基金项目:广东省中医药信息化重点实验室开放课题(2021B1212040007);中国博士后科学基金(2023M730809)

作者单位:1. 广州中医药大学第三临床医学院,广州 510006; 2. 广州中医药大学第三附属医院关节科,广州 510375; 3. 高州中医院,广东茂名 525200

通信作者:柴生颢,E-mail: cst0192@qq.com

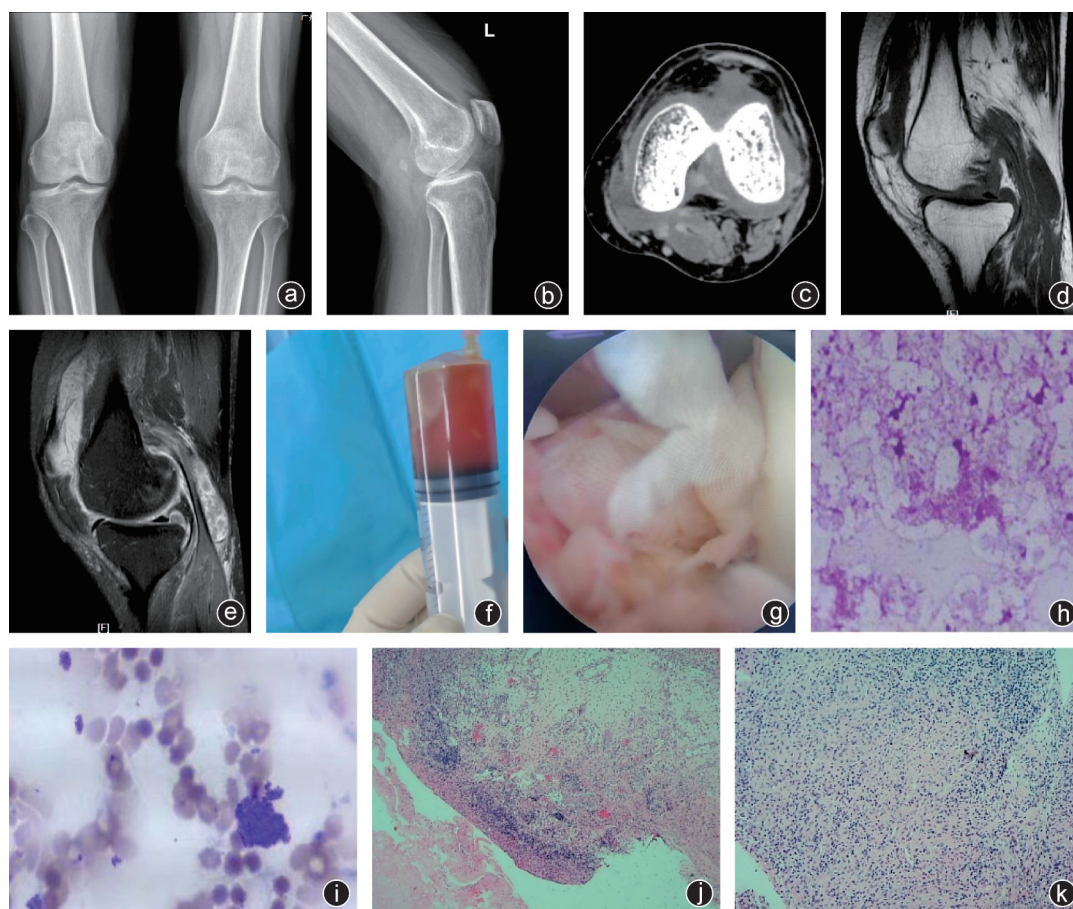


图1 病人,男,39岁 a、b:X线片示左膝髌上囊密度增高,考虑左膝髌上囊积液;c:CT示左膝关节囊、髌上囊、腓肌管内见大量低密度积液;d、e:左膝MRI示关节囊、髌上囊、腓肌管内见大量T1WI低、T2WI高信号积液影,内部夹杂斑点状、结节状、条索低信号滑膜皱褶,边界不清;f:术中抽取关节积液呈血性混浊液,可见斑片状、絮状沉积物;g:关节镜探查关节腔内见大量斑片状增生滑膜;h、i:镜检阳性关节液培养图片($\times 400$,革兰染色见呈细沙状分布的革兰阴性杆菌,瑞氏染色见紫红色成团细菌);j、k:左膝关节腔内游离滑膜样组织病理片(HE染色, $\times 100$),滑膜间质见大量淋巴细胞、浆细胞及中性粒细胞浸润,局部可见纤维素渗出坏死

板无损伤,前交叉韧带(ACL)及后交叉韧带(PCL)完整,张力良好,依次关节镜下清理髌上囊、髌间窝、内外侧间室、内外侧隐窝增生滑膜,取增生滑膜组织送病理检查,清理干净后冲洗并缝合伤口,左膝关节置引流管引流,关节腔内注射2 mL复方倍他米松注射液,左下肢以弹力绷带包扎。

术后第2天,病人术区引流管引流淡红色液体明显减少,予拔除引流管,常规予消炎止痛、护胃对症治疗。术中所取关节液培养提示布鲁氏杆菌(图1 h、i);术中所取病理标本结果示:滑膜组织增生,间质见大量淋巴细胞、浆细胞及中性粒细胞浸润,局部可见纤维素渗出坏死(图1 j、k)。

六、流行病学调查

病人为广东阳江人,职业为厨师,在左膝关节镜术后伤口未全部愈合的情况下,曾徒手未戴手套清洗生羊肉,之后出现反复不间断发热,在门诊诊治效果不佳,随后出现左膝关节反复肿胀、积液。

七、术后确诊

左膝关节感染(布鲁氏杆菌)。

八、治疗及随访

参照我国《布鲁氏菌病诊疗指南(试行)》(2012版)开始

予口服盐酸多西环素片(100 mg,1日3次)、利福平胶囊(0.45 g,1日1次)抗感染,同时要求病人卧床休息,患膝功能锻炼,术后伤口如期愈合拆线,术后1周,病人左膝关节症状缓解出院。出院后继续按照上述方案服药,定期门诊复查。

服药后2周(出院2周)来诊,病人无体温升高,膝关节肿胀,疼痛明显,伤口无异常,膝关节主动屈伸活动度 $0^{\circ}\sim 90^{\circ}$ 。复查血常规,WBC: $9.09\times 10^9/L$,中性细胞比率:70.4%,中性粒细胞数: $6.40\times 10^9/L$,CRP:13.17 mg/dL,ESR:46.5 mm/L。继续按上述方案用药,另外给予双氯芬酸钠口服。服药后4周来诊,病人近日反复低热($37.5^{\circ}C$),左膝关节夜间胀痛明显,白天好转,膝关节屈伸同前,行走活动稍有跛行。继续按照上述方案治疗,考虑病人发热,另外给予左氧氟沙星片(0.5 g,1日1次)联合治疗。

服药第8周来诊,病人夜间低热(持续约4 h),左膝关节稍肿,膝前微痛,较前明显缓解,站立行走可,下蹲起立可。复查血常规,WBC: $5.89\times 10^9/L$,中性细胞比率:53.2%;中性粒细胞数: $3.13\times 10^9/L$,CRP:6.7 mg/dL,ESR:7.0 mm/L。继续上述药物治疗方案,嘱病人加强功能锻炼。服药后3个月,病人诉无发热、乏力、肌肉酸痛等不适,左膝无明显胀痛,屈伸

活动时稍有酸痛,站立行走正常,日常生活不受影响。综合目前表现,考虑病人感染已经控制,遂停药上述药物。

讨 论

布鲁氏菌病又被称为布氏杆菌病,是由布鲁氏杆菌感染引起的传染-变态反应性-自然疫源性疾病,临床表现主要为波动性发热、多汗、肌肉及关节疼痛、乏力等^[1]。同时它是一种常见的人畜共患病,在我国主要流行于内蒙古、宁夏、青海等中国北部、西部畜牧业发达的地区,牛、羊、猪是主要传染源^[2],它常常通过破损的皮肤(开放性切口或伤口)与受感染的动物组织接触,或通过食用来自受感染动物的未经巴氏消毒的牛奶和乳制品,或吸入含有被布氏菌污染的空气、悬浮颗粒而传播^[3]。研究表明该病最常见的并发症是骨关节受累,骶髂关节和脊柱关节尤为常见,膝关节感染较少见,且往往带来灾难性后果^[4-5]。因此,我们报道一例非流行地区的膝关节布鲁氏菌病感染病案。

由于布鲁氏菌病临床症状多样,缺乏特异性,治疗不及时、不规律会导致疾病慢性化,继而引起全身多个器官和系统病变,最终造成肝脾淋巴结肿大,侵犯关节、神经、血管等部位,出现严重并发症,影响生活质量^[6]。当布鲁氏杆菌侵犯骶髂关节时,通常表现为髋部、腰骶部疼痛及跛行,严重时甚至无法行走,这些症状类似于髋关节疾病、髂骨炎和腰椎疾病,常常被误诊^[7]。当布鲁氏杆菌侵犯脊柱时,病人常以腰背痛、脊柱活动受限就诊,随着病情后期快速进展,形成硬膜外脓肿压迫脊髓及神经根,则出现肢体感觉、运动障碍,严重者会导致截瘫^[3,8]。腰痛及双下肢乏力、麻木常常被误诊为腰椎间盘突出症,当伴有低热、全身乏力的症状时,临床医生则倾向于脊柱结核。本病例中,病人表现为膝关节反复肿胀、疼痛,活动受限,行走不利,临床上出现该症状时,门诊医生通常考虑非感染性疾病,如痛风性关节炎或风湿性关节炎。痛风是由尿酸代谢异常引起尿酸钠晶体沉积在关节及周围组织中造成多种损害的疾病,急性发作的病人往往有血尿酸升高,关节穿刺液镜检可见单钠尿酸盐晶体。本例病人尿酸水平正常,未有痛风性关节炎病史且关节症状持续时间长,既往关节镜下手术未见可疑痛风石,故而仍需考虑其他病因。

风湿性关节炎是一种常见的急性或慢性结缔组织炎症,属变态反应性疾病,临床以关节和肌肉游走性酸楚、红肿、疼痛为特征,反复发作,阴天加剧,常合并心脏损害,实验室检查常有 ASO、RF 升高。但本例病人入院后血清学检查中 ASO、RF 未见异常,且在治疗初期出现高热,ESR、CRP 升高,WBC、中性粒细胞计数等血液感染指标偏高,这迫使我们考虑膝关节腔内是否存在细菌/病菌感染的可能。据研究表明,骨关节结核病人的局部症状(疼痛、肿胀、关节功能障碍)和全身症状(发热、乏力、多汗症)与累及骨关节系统时的布鲁氏菌病相似,影像学表现无特异性差异^[9]。本例病人在发病初期出现发热,应警惕关节结核的可能。T-SPOT 和结核分支杆菌/利福平耐药基因检测(GeneXpert MTB/RIF)对肺外

结核具有更高的检测效率,T-SPOT 具有更高的敏感性,Xpert 具有更高的特异性,故而 Xpert 和 T-SPOT 均能明确是否存在骨关节结核感染^[10-11]。本例病人 T-SPOT 阴性,影像学表现未见明显骨关节破坏,因此得以初步排除关节结核感染。由此可见,在低风险地区,没有明确的细菌培养结果辅助下第一时间考虑为布鲁氏菌病是极具挑战的。

布鲁氏杆菌诱发的关节炎的临床表现不具有特异性,应根据临床病史和感染个体血液或滑液培养布鲁氏杆菌阳性与其他类型的关节炎相鉴别。Kanterewicz 等^[12]报道 1 例膝关节剧烈肿痛的病人,X 线片见软骨钙质沉着,显微镜下见关节液标本中大量菱形晶体,诊断为假性痛风发作,在常规治疗后未能缓解,演变为侵蚀性关节炎,在发病后 4 周经第三次抽取关节积液培养出布鲁氏杆菌,且平板凝集试验阳性,从而诊断为焦磷酸钙晶体沉积症(CPPD)合并布鲁氏杆菌感染。可见,来自感染病人的组织和体液(血液、骨髓、关节液、脑脊液、尿液、淋巴组织等)布鲁氏杆菌培养阳性是诊断布鲁氏菌病的金标准,但在急性期阳性率较高,而在疾病晚期或偶有复发时阳性率较低^[13-14]。因此实时荧光定量 PCR 是常用的检测方法^[15]。一般实验室检查 WBC 多为正常或偏低,大多数病人的淋巴细胞计数增加,ESR 在疾病的急性期升高,但在慢性期通常正常。布鲁氏菌病血清学试验(Bru-cellacapt)、虎红平板凝集试验(RBT)、试管凝集试验(SAT)、间接酶联免疫吸附试验(iELISA)等血清学检测方法对于布鲁氏菌病检测具有显著的诊断价值^[16]。参照我国《布鲁氏菌病诊疗指南(试行)》(2012 版),RBT 结果为阳性,SAT 滴度为 1:100++ 及以上或病程一年以上,滴度 1:50++ 及以上;或半年内有布鲁氏杆菌疫苗接种史,滴度达 1:100++ 及以上;补体结合试验(CFT)滴度 1:10++ 及以上;布病抗-人免疫球蛋白试验(Coomb's)滴度 1:400++ 及以上者均可辅助诊断^[17]。因该病例发生于布鲁氏菌病非流行地区,故并未对该病人开展以上血清学检测,在排除痛风性关节炎、类风湿性关节炎及骨关节结核的同时,为明确病因指导下一步治疗,我们选择进行关节积液细菌和真菌培养。本例病人关节镜手术中所取关节积液培养布鲁氏杆菌阳性,结合流行病学史,故最终确诊为左膝关节布鲁氏杆菌感染。

对于反复的膝关节肿胀疼痛病人,关节镜下的直观观察,并结合取病理标本检查有助于明确诊断,另一方面术中可有效地清理病灶和受损组织,大量盐水灌洗可以减轻炎症反应,阻止病变进一步进展,是诊断和治疗膝关节感染的有效方法^[18]。此外,针对膝关节感染治疗,相比传统切开清创引流,关节镜具有创伤小、组织损伤小、术后疼痛轻、恢复快,利于关节功能早期康复等优点,得到广泛认可^[19]。另外,许多研究表明,关节腔注射皮质类固醇药物,可有效抑制细胞内外炎症介质的释放,减轻炎症反应^[20-22]。因此,我们在术中使用小剂量复方倍他米松起到抗炎、缓解疼痛的作用,利于病人术后膝关节功能的早期康复。需要注意的是,低剂量和短效类固醇对关节有保护作用,而高剂量会引起软骨毒性和细胞损伤疼痛^[23],因此,在局部注射皮质类固醇药物时,需对

剂量有所把控。

除了手术干预外,抗菌治疗是成功治疗的必要条件,抗生素方案应根据感染关节的培养结果指定。在该病人确诊为布鲁氏杆菌感染后,参照我国《布鲁氏菌病诊疗指南(试行)》(2012 版)推荐的用药方案,予口服盐酸多西环素片和利福平胶囊抗感染。利福平和多西环素是布鲁氏菌病急性期最常用的一线药物,不能使用一线药物或效果不佳的病例可酌情选用二线药物治疗方案:多西环素合用复方新诺明或妥布霉素、利福平合用氟喹诺酮类;难治性病例则推荐一线药物加氟喹诺酮类或三代头孢菌素类;对于骨和关节系统受累的病人,通过将用药过程持续超过 3 个月可以降低复发风险^[24-25]。该病人在服用多西环素和利福平 4 周后,仍然有间断的低热,考虑存在感染控制欠佳的可能,予加用二线药物氟喹诺酮类左氧氟沙星抗感染,最终取得了良好的效果。

总之,虽然由布鲁氏杆菌引起的膝关节感染性关节炎较少见,但布鲁氏杆菌侵犯骨关节,会造成骨质的流失与破坏,早期感染未得到及时诊治,将逐渐发展成慢性骨髓炎,影响生活质量,加重经济负担^[26-27]。临床上应该早诊断、早治疗,即使病人没有全身症状或实验室证据,尤其是在疾病流行的地区和具有感染流行病学危险因素的病人中,也应该考虑将布鲁氏菌病作为膝关节反复肿胀、疼痛、积液复发性病人的鉴别诊断。因此,我们报道了一例低风险地区膝关节感染布鲁氏杆菌的病例,并对该病的发生、临床表现、鉴别诊断及治疗等进行论述,提醒广大骨科医生在诊治不明原因的关节肿痛疾病过程中需重视流行病学危险因素。

参 考 文 献

- [1] 杨政军. 布鲁氏杆菌病临床症状及综合防控措施[J]. 中国动物保健, 2020, 22(10): 26-28.
- [2] 崔步云. 中国布鲁氏菌病疫情监测与控制[J]. 疾病监测, 2007, 22(10): 649-651.
- [3] 卢子昂, 李康, 张存鑫, 等. 经皮脊柱内镜手术治疗布氏杆菌病颈椎硬膜外脓肿一例[J]. 中国医疗器械信息, 2023, 29(7): 116-118.
- [4] Adetunji SA, Ramirez G, Foster MJ, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of osteoarticular brucellosis [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2019, 13(1): e0007112.
- [5] Wang J, Zhang Q. Early diagnosis and treatment of acute brucellosis knee arthritis complicated by acute osteomyelitis: two cases report [J]. BMC Infect Dis, 2022, 22(1): 430.
- [6] 张卫源, 赵兰兰. 2008-2022 年河南省鹤壁市人间布鲁氏菌病流行特征分析[J]. 现代疾病预防控制, 2023, 34(9): 675-677, 702.
- [7] Anton G, Tong D, Little T, et al. Minimally invasive sacroiliac joint fusion for the treatment of brucella pyogenic sacroiliitis: a case report [J]. Cureus, 2019, 11(11): e6212.
- [8] Esmailnejad-Ganji SM, Esmailnejad-Ganji SMR. Osteoarticular manifestations of human brucellosis: a review [J]. World J Orthop, 2019, 10(2): 54-62.
- [9] Zou D, Zhou J, Jiang X. Diagnosis and management of spinal tuberculosis combined with brucellosis: a case report and literature review [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(4): 3455-3458.
- [10] Wang J, Li S, Zhang Q. Brucellar knee arthritis with knee joint tuberculosis: a case report and review of the literature [J]. Infect

Drug Resist, 2022, 15: 1659-1665.

- [11] Liu Q, Chen X, Dai X, et al. Comparative analysis of five inspection techniques for the application in the diagnosis and treatment of osteoarticular tuberculosis [J]. Int J Infect Dis, 2021, 112: 258-263.
- [12] Kanterewicz E, Sanmartí R, Mellado JA, et al. Pseudogout masking brucellar arthritis [J]. Br J Rheumatol, 1995, 34(3): 294-295.
- [13] Yagupsky P, Morata P, Colmenero JD. Laboratory diagnosis of human brucellosis [J]. Clin Microbiol Rev, 2019, 33(1): e00073-19.
- [14] Yang H, Zhang G, Luo P, et al. Detection of *Brucellae* in peripheral blood mononuclear cells for monitoring therapeutic efficacy of brucellosis infection [J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2019, 8: 154.
- [15] Dal T, Kara SS, Cikman A, et al. Comparison of multiplex real-time polymerase chain reaction with serological tests and culture for diagnosing human brucellosis [J]. J Infect Public Health, 2019, 12(3): 337-342.
- [16] 王慧飞, 宗鹏, 徐磊, 等. Brucellacapt、RBT、SAT、iELISA 四种血清学检测方法对布鲁氏菌病检测价值的比较研究 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(4): 672-675, 641.
- [17] 布鲁氏菌病诊疗指南(试行) [J]. 传染病信息, 2012, 25(6): 323-324, 359.
- [18] Voss A, Pfeifer CG, Kerschbaum M, et al. Post-operative septic arthritis after arthroscopy: modern diagnostic and therapeutic concepts [J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2021, 29(10): 3149-3158.
- [19] Carr AJ, Price AJ, Glyn-Jones S, et al. Advances in arthroscopy-indications and therapeutic applications [J]. Nat Rev Rheumatol, 2015, 11(2): 77-85.
- [20] Kurosaka K, Tsukada S, Ogawa H, et al. Addition of corticosteroid to periarticular injections reduces postoperative pain following total hip arthroplasty under general anaesthesia: a double-blind randomized controlled trial [J]. Bone Joint J, 2020, 102-B(10): 1297-1302.
- [21] Saltychev M, Mattie R, McCormick Z, et al. The magnitude and duration of the effect of intra-articular corticosteroid injections on pain severity in knee osteoarthritis [J]. Am J Phys Med Rehabil, 2020, 99(7): 617-625.
- [22] 史思峰, 林强, 卢文海. 膝关节炎单髁置换术联合关节腔内注射倍他米松的临床研究 [J]. 实用骨科杂志, 2023, 29(10): 898-902.
- [23] Wernecke C, Braun HJ, Dragoo JL. The effect of intra-articular corticosteroids on articular cartilage: a systematic review [J]. Orthop J Sports Med, 2015, 3: 2325967115581163.
- [24] Bosilkovski M, Krteva L, Dimzova M, et al. Human brucellosis in Macedonia - 10 years of clinical experience in endemic region [J]. Croat Med J, 2010, 51(4): 327-336.
- [25] Franco MP, Mulder M, Gilman RH, et al. Human brucellosis [J]. Lancet Infect Dis, 2007, 7(12): 775-786.
- [26] Yorgancigil H, Yayli G, Oyar O. Neglected case of osteoarticular Brucella infection of the knee [J]. Croat Med J, 2003, 44(6): 761-763.
- [27] Giambartolomei GH, Scian R, Acosta-Rodríguez E, et al. Brucella abortus-infected macrophages modulate T lymphocytes to promote osteoclastogenesis via IL-17 [J]. Am J Pathol, 2012, 181(3): 887-896.

(收稿日期: 2023-10-16)

(本文编辑: 陈姗姗)

引用格式

朱瑞欢, 黎金羽, 柴生颀, 等. 关节镜下清理联合抗菌药物治疗膝关节布鲁氏杆菌感染一例 [J]. 骨科, 2024, 15(1): 93-96. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2024.01.020.