

关节腔穿刺治疗血友病急性关节出血及慢性骨关节病体会

华中科技大学同济医学院附属梨园医院 曾艳 韩红*, 武汉 430077

关键词 血友病; 关节腔穿刺; 急性关节出血; 慢性骨关节病

中图分类号 R554+.1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190223

血友病为一组隐性遗传的凝血功能障碍性出血性疾病。其共同的临床特征是幼年起病,轻微外伤或自发性出现关节、肌肉及内脏的反复出血,其中以关节出血最为常见。本文收集了4例血友病患者关节病变时的治疗相关临床资料,结合文献,分析急性关节出血及慢性骨关节病的治疗体会,报道如下。

病例资料

病例 1 患者男,21岁,因发现“反复关节出血十余年,左膝关节肿胀3h”于2017年4月6日收入院。既往因反复关节出血、血尿被确诊为血友病A,测凝血因子Ⅷ:C水平为1.4%。平素输凝血因子Ⅷ制剂对症治疗。患者否认家族遗传史。3h前剧烈活动后出现左膝关节疼痛、逐渐肿胀。入院体检:生命体征平稳,神志清楚;右踝、左膝关节变形、弯曲,左膝关节明显肿胀,皮温增高,视觉模拟评分(visual analogue scale,VAS)为7分。辅助检查:B超示左侧膝关节大量积液(39.2mm×25.8mm×36.1mm液性暗区)。给予人凝血因子Ⅷ替代治疗,输注结束后1h检查凝血功能:凝血酶原时间(PT)11.8s,活化部分凝血活酶时间(APTT)33.5s,凝血酶时间(TT)17.0s,纤维蛋白原(Fib)4.38g/L,凝血因子Ⅷ活性(FⅧ:C)55%,行关节腔穿刺抽出积血约240mL,术后加压包扎,术后第1天,补充凝血因子Ⅷ30IU/kg,每12h补充1次;术后第2~4天补充凝血因子Ⅷ25IU/kg,每24h补充1次。术后第1天VAS评分为3分,疼痛明显减轻。术后第3天复查B超示左侧膝关节积液(19.9mm×10.8mm×15.1mm液性暗区)较前明显减少。术后无感染,无不良反应。

病例 2 患者男,21岁,因发现“反复关节出血20余年,右膝关节疼痛3d”于2017年5月18日收入院。既往因反复关节出血,被确诊为血友病A,测凝血因子Ⅷ:C水平为0.7%。平素输凝血因子Ⅷ

制剂对症治疗。患者否认家族遗传史。3d前活动后出现右膝关节疼痛、逐渐肿胀,自行注射凝血因子Ⅷ600IU,疼痛稍好转,仍肿胀,活动受限。入院体检:生命体征平稳,神志清楚;双肘、双膝关节畸形。右膝关节肿胀,皮温升高,活动受限。VAS评分为7分。辅助检查:B超示右侧膝关节积液(13.3mm×2.3mm×8.8mm液性暗区)。给予人凝血因子Ⅷ替代治疗,输注结束后1h检查凝血功能PT10.6s,APTT34.6s,TT16.0s,Fib4.27g/L,FⅧ:C53%,行关节腔穿刺抽出积血约140mL,术后第1天,补充凝血因子Ⅷ30IU/kg,每12h补充1次;术后第2~4天补充凝血因子Ⅷ25IU/kg,每24h补充1次。术后第1天VAS评分为2分,疼痛明显减轻。术后第3天复查B超示右膝关节腔积液(12.1mm×7.7mm×5.7mm)无明显改变。术后无感染,无不良反应。

病例 3 患者男,43岁,因发现“反复关节出血40余年,右膝关节疼痛6d”于2017年7月26日收入院。既往因反复关节出血,被确诊为血友病A,测凝血因子Ⅷ:C水平为0.6%。平素输入新鲜冰冻血浆、人凝血因子Ⅷ制剂对症治疗。患者否认家族遗传史。6d前,患者摔倒后感右膝关节肿胀、疼痛,活动受限,自行在家输注凝血因子Ⅷ制剂、人新鲜冰冻血浆等(具体不详),感疼痛好转,仍肿胀明显。入院体检:生命体征平稳,神志清楚;双膝、双肘关节畸形,活动受限。右膝关节肿胀明显,压痛(+),皮温不高。VAS评分为6分。辅助检查:双侧膝关节MRI平扫示右膝关节面骨质破坏,关节内滑膜增生,含铁血黄素沉积,少许出血及积液,考虑为血友病性骨关节炎,伴关节毁损;右侧股骨下段骨折,股骨、胫骨、腓骨及髌骨水肿。右膝股四头肌腱及髌韧带变性损伤。给予人凝血因子Ⅷ替代治疗,输注结束后1h检查凝血功能:PT11.4s,APTT37.8s,TT18.0s,Fib2.43g/L,FⅧ:C33%,行关节腔穿刺注射(钆亚甲基二膦酸盐+复方倍他米松),术后绷带

* 通信作者:韩红,E-mail:hanhongy65@163.com

加压包扎,休息制动3 d,1周内补充凝血因子Ⅷ 10 IU/kg,2次。术后第1天VAS评分为3分,疼痛明显减轻。定期随访3个月,其间预后良好,未发生明显出血、感染及不良反应。

病例4 患者男,39岁,因发现“反复出血倾向30年余,双膝活动受限10余年”于2017年3月28日收入院。既往因反复关节出血,被确诊为血友病B,测凝血因子Ⅸ:C水平为1.80%。平素输入凝血酶原复合物对症治疗。患者否认家族遗传史。10余年前逐渐出现双膝关节变形、活动受限,伴活动后疼痛渐渐加重,多次外院行CT等检查提示“血友病骨关节病”。入院体检:生命体征平稳,神志清楚;双膝关节畸形,活动受限,未见明显肿胀。VAS评分为5分。辅助检查:双侧膝关节MRI平扫示①双侧膝关节骨质增生、囊变,骨髓水肿;双侧膝关节囊陈旧性出血;双侧膝关节软骨退变;②双侧膝关节内外侧半月板损伤。给予人凝血酶原复合物替代治疗,输注结束后1 h检查凝血功能PT 10.8 s,APTT 38.6 s,TT 17.0 s,Fib 2.69 g/L,FIX:C 37%,行关节腔穿刺注射(钆亚甲基二膦酸盐+复方倍他米松),术后绷带加压包扎,休息制动3 d,1周内补充人凝血酶原复合物10 IU/kg,1次。术后第1天VAS评分为3分,疼痛明显减轻。定期随访3个月,其间预后良好,未发生明显出血、感染及不良反应。

讨论

在我国,大多数患者及家属因经济原因和缺乏血友病相关知识,及护理水平低等因素,导致家庭治疗开展效果不佳,多数重型和中间型患者在关节出血时不能有效及时止血,也无法得到及时有效的物理治疗和康复锻炼,发生关节畸形的几率大,严重影响日常生活。

临床上血友病关节出血大致分为3期:①急性期关节腔内出血;②全关节炎期滑膜增厚;③慢性骨关节病变(血友病性骨关节病)。急性期时,滑膜内的血管破裂出血,血液渗入关节腔内引起的关节内积血,数小时后随着炎性细胞的浸润,滑膜就可发生急性反应。积血及滑膜肿胀导致关节腔内压力增大,关节囊膨胀不但引发疼痛,还可能导致软骨基质合成受阻,从而损伤关节^[1]。1周左右滑膜细胞和吞噬细胞可将积血清除。当关节腔内反复出血,积血清除能力超负荷导致关节中的血液不能尽早去除,红细胞裂解产生的铁元素沉积到关节滑膜组织,造成滑膜及软骨组织受损^[2]。有文献提出,血友病

滑膜炎形成的病理基础主要有原癌基因的表达、含铁血黄素沉积诱导相关的细胞因子分泌以及新生血管生成^[3]。Hooiveld等^[4]认为人软骨细胞短期暴露于血液中,软骨细胞凋亡数量明显增加,而铁沉积可能参与了软骨细胞凋亡,通过活化的单核巨噬细胞分泌白介素1 β (IL-1 β),刺激软骨释放大量过氧化氢,与来自红细胞降解产物中的铁元素结合,形成羟自由基,直接破坏软骨,促进了血友病软骨病变的发展,还有资料显示,关节腔中的血液不能尽早去除,铁的沉积就持续长期导致蛋白多糖裂解,最终促进软骨细胞的凋亡,导致软骨发生不可逆损伤。随着关节腔内积血的逐渐吸收,关节囊、关节滑膜组织纤维化,关节软骨退变,关节面受到侵蚀,骨端变形,骨赘生成,关节变形、强直,肌肉废用性萎缩及骨质疏松。发展到后期患者关节功能丧失,逐渐失去行动能力。

目前,国内血友病关节急性出血的主要治疗方法还是单纯的替代治疗,多不支持对血友病关节腔出血行穿刺治疗。对于慢性血友病骨关节病的患者,我国采取的治疗手段有滑膜切除术、关节置换、关节融合术和假瘤切除术等^[5]。但是,这些手术的选择,要求在有血友病骨科手术经验的医院进行,大量应用凝血因子极可能产生抗体以及经济问题、手术后长时间的康复等问题,均极大的限制了这些有创治疗的开展。Valentino等^[6]提出,血友病性骨关节病变的早期治疗目的在于减少关节内出血,阻断“出血-炎症反应-关节破坏”的恶性循环。我们认为早期适当时间进行关节腔穿刺抽血或注射治疗,对于关节的损害可能有减轻延缓作用。而且,2013年世界血友病联盟指出保持凝血因子活性在30%~50%水平,持续48~72 h可进行关节腔穿刺抽血^[7]。英国血友病中心医师组织也推荐部分关节腔出血患者,通过关节腔穿刺抽血减轻疼痛^[8]。关节腔穿刺能明显减少铁对关节软骨及滑膜的损害,因此在条件允许及严格无菌条件下,可以进行关节腔穿刺。

参考文献

- 1 Rodriguez-Merchan EC. Orthopaedic problems about the ankle in hemophilia[J]. J Foot Ankle Surg, 2012, 51(6): 772-776.
- 2 Lefeber FP, Miossec P, Valentino LA. Physiopathology of haemophilic arthropathy[J]. Haemophilia, 2008, 14(4): 3-9.
- 3 刘文宾, 周郁鸿. 高铁环境在血友病骨关节病发病机制中的作用[J]. 血栓与止血学, 2016, 22(2): 238-240.
- 4 Hooiveld M, Roosendaal G, Vianen M, et al. Blood-induced joint damage: long term effects in vitro and in vivo [J]. J Rheumatol, 2003, 30(2): 339-344.

- 5 中华医学会骨科学分会,中华医学会血液学分会血栓与止血学组.中国血友病骨科手术围术期处理专家共识[J].中华骨与关节外科杂志,2016,9(5):361-370.
- 6 Valentino LA,Hakobyan N,Rodriguez N,et al.Pathogenesis of haemophilic synovitis: experimental studies on blood-induced joint damage[J].Haemophilia,2007,13(Suppl 3):10-13.

- 7 Srivastava A,Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al.Guidelines for the management of hemophilia[J]. Haemophilia,2013,19(1):e1-47.
- 8 Hanley J,Mckernan A,Creagh MD,et al.Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia[J]. Haemophilia,2017,23(4):511-520.

(2018-01-19 收稿 2018-06-21 修回)

(上接第 161 页)

驱动基因 JAK2 共存,并共同决定 MPN 的疾病亚型^[8]。也有认为二者有相关性,SH2B3 在血液肿瘤的易感性上发挥一定的作用^[9]。MPN 的家族案例^[10]发现,获得性 JAK2V617F 突变只出现在造血细胞,且大多数都是常染色体显性遗传并且外显率很低,相关的家族成员会有获得额外的体细胞突变的倾向并且有克隆性造血细胞生成^[11]。国外有相关报道^[12]部分 MPN 患者 JAK2V617F 和 BCR-ABL 可同时存在,但相关机制尚未明确。这些病例大部分是 CML 服用酪氨酸激酶抑制剂而继发 JAK2V617F 突变的 MPN,或者是 MPN 进展为 CML。JAK2V617F 可在 CML 的粒系和红系中检测到,而 BCR-ABL 仅在粒系中检测到^[13],这些结果提示,JAK2V617F 作为伴侣基因在经治疗的选择突变后会变成白细胞亚克隆的主导基因,但是 Ph⁻ 的 MPN 和 CML 的起源是否独立仍存有争议。

JAK2V617F 突变和 BCR-ABL 之间有无分子水平上的联系至今仍需要研究。由于姐妹同时存在 CML 和 PV,不仅要去研究导致家族发病的易感基因,而且在用伊马替尼治疗 CML 时,也应同时监测 JAK2V617F 的突变情况。

参考文献

- 1 吴学琼,齐小宁,李文佳,等.骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤——不能分类白血病急变 1 例并文献复习[J].内科急危重症杂志,2015,21(5):390-391.
- 2 Rumi E,Passamonti F,Della Porta MG,et al.Familial chronic myeloproliferative disorders: clinical phenotype and evidence of disease anticipation [J].J Clin Oncol,2007,25(35):5630-5635.
- 3 Ranjan A,Penninga E,Jelsig AM,et al.Inheritance of the chronic myeloproliferative neoplasms. A systematic review [J]. Clin Genet,2013,83(2):99-107.
- 4 Landgren O,Goldin LR,Kristinsson SY,et al.Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24,577 first-degree relatives of 11,039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden [J]. Blood,2008,112(6):2199-2204.
- 5 Saliba J,Saint-Martin C,Stefano AD,et al.Germline duplication of ATG2B and GSKIP predisposes to familial myeloid malignancies [J]. Nat Genet,2015,47(10):1131-1140.
- 6 Harutyunyan AS,Giambruno R,Krendl C,et al.Germline RBBP6 mutations in familial myeloproliferative neoplasms [J]. Blood,2015,127(3):362-365.
- 7 Rumi E,Passamonti F,Pietra D,et al.JAK2 (V617F) as an acquired somatic mutation and a secondary genetic event associated with disease progression in familial myeloproliferative disorders [J]. Cancer,2006,107(9):2206-2211.
- 8 Rumi E,Harutyunyan AS,Pietra D,et al.LNK mutations in familial myeloproliferative neoplasms [J]. Blood,2016,128(1):144-145.
- 9 Lesteven E,Picque M,Conejero TC,et al.Association of a single-nucleotide polymorphism in the SH2B3 gene with JAK2V617F-positive myeloproliferative neoplasms [J]. Blood,2014,123(5):794-796.
- 10 Ballanné-Chantelot C,Chaumarel I,Labopin M,et al.Genetic and clinical implications of the Val617Phe JAK2 mutation in 72 families with myeloproliferative disorders [J]. Blood,2006,108(1):346-352.
- 11 Kralovics R,Stockton DW,Prechal JT.Clonal hematopoiesis in familial polycythemia vera suggests the involvement of multiple mutational events in the early pathogenesis of the disease [J]. Blood,2003,102(10):3793-3796.
- 12 Krämer A,Reiter A,Kruth J,et al.JAK2-V617F mutation in a patient with Philadelphia-chromosome-positive chronic myeloid leukaemia [J]. Lancet Oncol,2007,8(7):658-660.
- 13 Büsche G,Hussein K,Bock O,et al.Insights into JAK2-V617F mutation in CML [J]. Lancet Oncol,2007,8(10):864-866.

(2018-06-26 收稿 2019-01-08 修回)