

· 病例报告 ·

关节置换术治疗尿黑酸尿症并发膝、髋关节炎 1 例

张永明, 朱少兵, 郑晓东, 叶锋, 陈宏泽, 姚光校, 万蕾, 李英周, 杨永博

(绍兴市上虞中医医院, 浙江 上虞 312300)

关键词 褐黄病; 黑酸尿; 关节炎; 关节成形术; 置换; 病例报告

尿黑酸尿症又称褐黄病, 是一种罕见的代谢性常染色体隐性遗传病, 是由于编码尿黑酸氧化酶的基因缺失或突变导致酪氨酸和苯丙氨酸代谢的中间产物尿黑酸不能被代谢分解, 尿黑酸在血液和尿液中不断积累, 导致排出的尿液被氧化后呈黑色^[1-2]。尿黑酸尿症的早期临床表现以黑色尿、皮肤色素沉积为主要特征, 晚期可引起关节病变, 以关节疼痛、僵硬、活动受限为主要临床表现。由于尿黑酸尿症较为罕见, 尿黑酸尿症并发的膝、髋关节炎亦较为少见。2020 年 6 月我们收治 1 例尿黑酸尿症并发左侧膝、髋关节炎患者, 现将其诊治过程报告如下。

患者, 女, 67 岁, 因“左侧膝、髋部疼痛 4 年, 近半年加重”入院。4 年前无明显诱因出现左侧膝、髋部疼痛, 合并左侧膝、髋关节活动受限, 长时间行走后加重, 休息后可缓解。患者未予以重视, 正常劳动和生活。近半年间断性出现左侧膝、髋部疼痛加重、关节活动不利, 行走困难, 遂至我院门诊就诊。患者既往有腰痛史, 发病无规律, 未采取特殊治疗; 幼年时发现小便颜色放久后变黑, 内裤常有深色斑渍, 但多次尿常规检查均正常。父母非近亲结婚, 亦无家族遗传病史。

体格检查: 患者一般情况良好, 双侧耳廓、巩膜及皮肤均未见异常。脊柱后凸畸形、僵硬, 前屈、后伸及侧弯明显受限, 双下肢无麻木症状, 巴宾斯基征阴性; 双下肢感觉正常, 血运良好; 左膝关节轻度外翻畸形, 活动受限, 屈曲 90°, 浮髌试验阴性, 美国特种外科医院(Hospital for Special Surgery, HSS) 膝关节评分为 40 分; 左侧髋关节活动受限, 屈曲 70°、后伸 5°、外旋 10°、内旋 5°、内收 10°、外展 15°, 托马斯征阳性, 骶髂关节分离试验阳性, Harris 髋关节评分 43 分。

实验室检查: 新鲜尿液为浅黄色, 静置 3 h 后呈褐黄色, 静置 6 h 后呈深褐色(图 1)。血常规、C 反应蛋白、红细胞沉降率、人白细胞抗原 - B27、类风湿因子、抗链球菌溶血素 O 试验、尿常规均未见异常或阴性。

影像学检查: 两侧肩关节横断位 CT 片显示, 肱骨头、关节盂周围骨质增生, 软骨骨密度不均[图 2(1)、图 2(2)]; 胸腰椎矢状位 CT 片及腰椎正侧位 X 线片显示, 胸腰椎后凸畸形, 呈“夹心薄饼”样(椎间隙狭窄、椎间盘弥漫钙化影、软骨终板周围高密度影), 椎体边缘骨质增生, 呈唇样改变[图 2(3)、图 2(4)]; 左侧膝关节正侧位 X 线片显示, 胫骨髁间隆起、胫骨平台、股骨内侧髁、股骨外侧髁、髌骨边缘骨质增生, 关节面骨质硬化, 关节间隙狭窄[图 2(5)]; 骨盆正位及左侧髋关节正斜位 X 线片显示, 左侧股骨头局部密度减低, 左髋关节间隙狭窄, 髌臼边缘骨质硬化、增生[图 2(6)、图 2(7)]。

患者于 2020 年 6 月行左侧全膝关节置换术, 术中见关节内骨质、滑膜增生, 股骨内侧髁、股骨外侧髁、髌骨、胫骨平台、滑膜均呈黑色[图 2(8)、图 2(9)]; 术中取股骨滑车组织进行病理学检查, 结果显示色素性绒毛结节样滑膜炎及色素沉着, 局部淋巴细胞聚集[图 2(10)]。患者于 2020 年 10 月行左侧全髋关节置换术, 术中见髌臼缘呈黑色, 截取股骨头、清理关节囊后见股骨头软骨、关节囊滑膜有黑色素沉着[图 2(11)、图 2(12)]; 术中取髋关节滑膜组织进行病理学检查, 结果显示慢性滑膜炎伴异物反应, 周围组织间见大量色素沉着[图 2(13)]。

综合患者病史、体格检查、实验室检查、影像学检查、术中所见及病理学检查, 诊断为: ①尿黑酸尿症; ②尿黑酸尿症并发膝、髋关节炎。

膝关节置换术后 1 个月、4 个月、10 个月患者 HSS 膝关节评分分别为 62 分、78 分、86 分; 术后

10 个月左侧膝关节正侧位 X 线片显示假体位置良好 [图 2(14)]。髋关节置换术后 3 个月、6 个月 Harris

评分分别为 72 分、90 分, 术后 6 个月左侧髋关节正斜位 X 线片显示假体位置良好 [图 2(15)]。

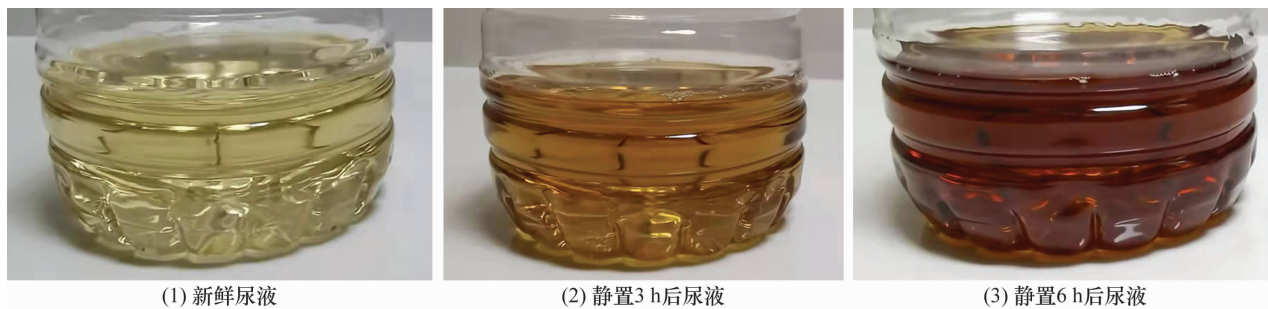
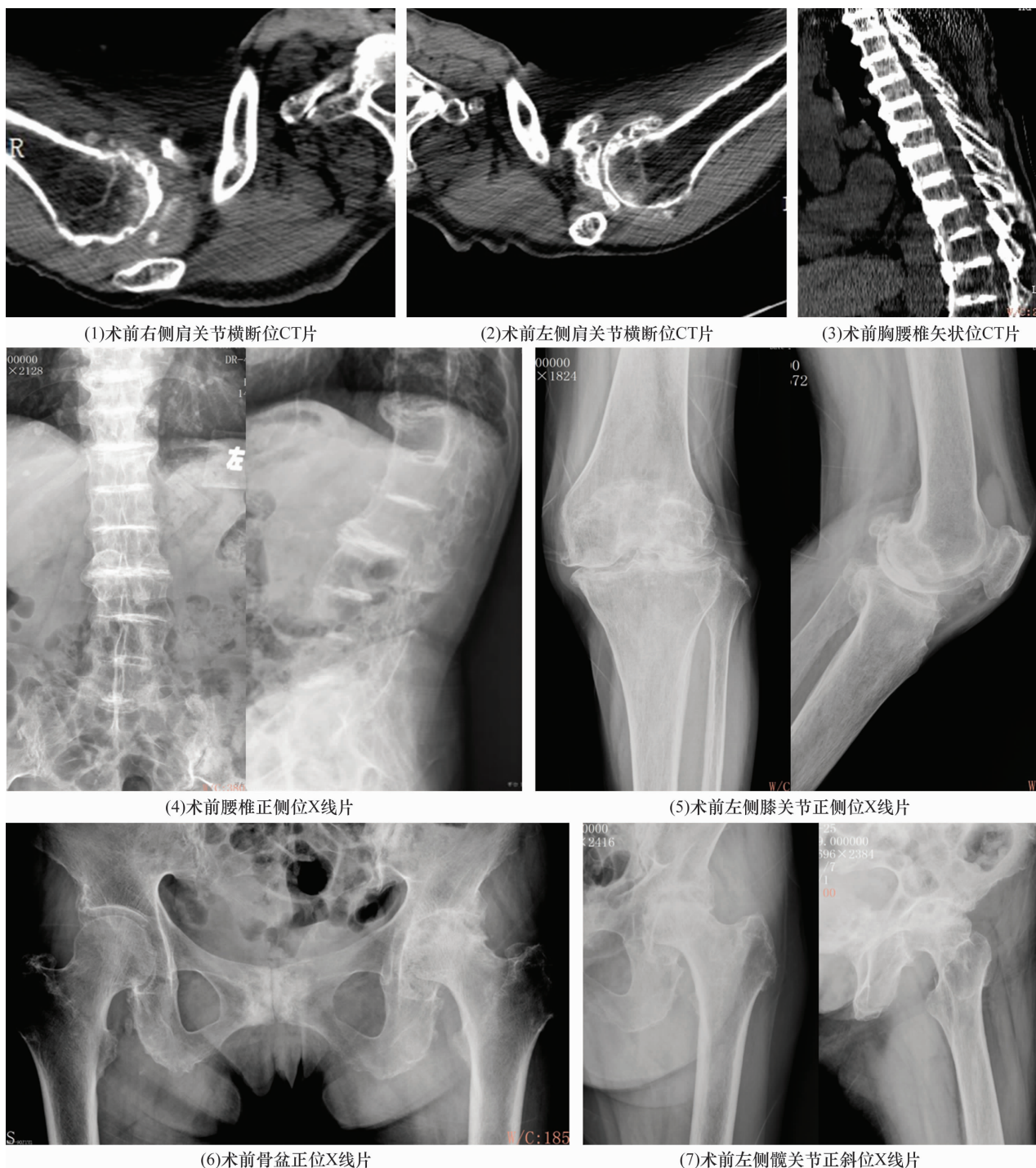


图 1 尿酸尿症患者尿液颜色图片



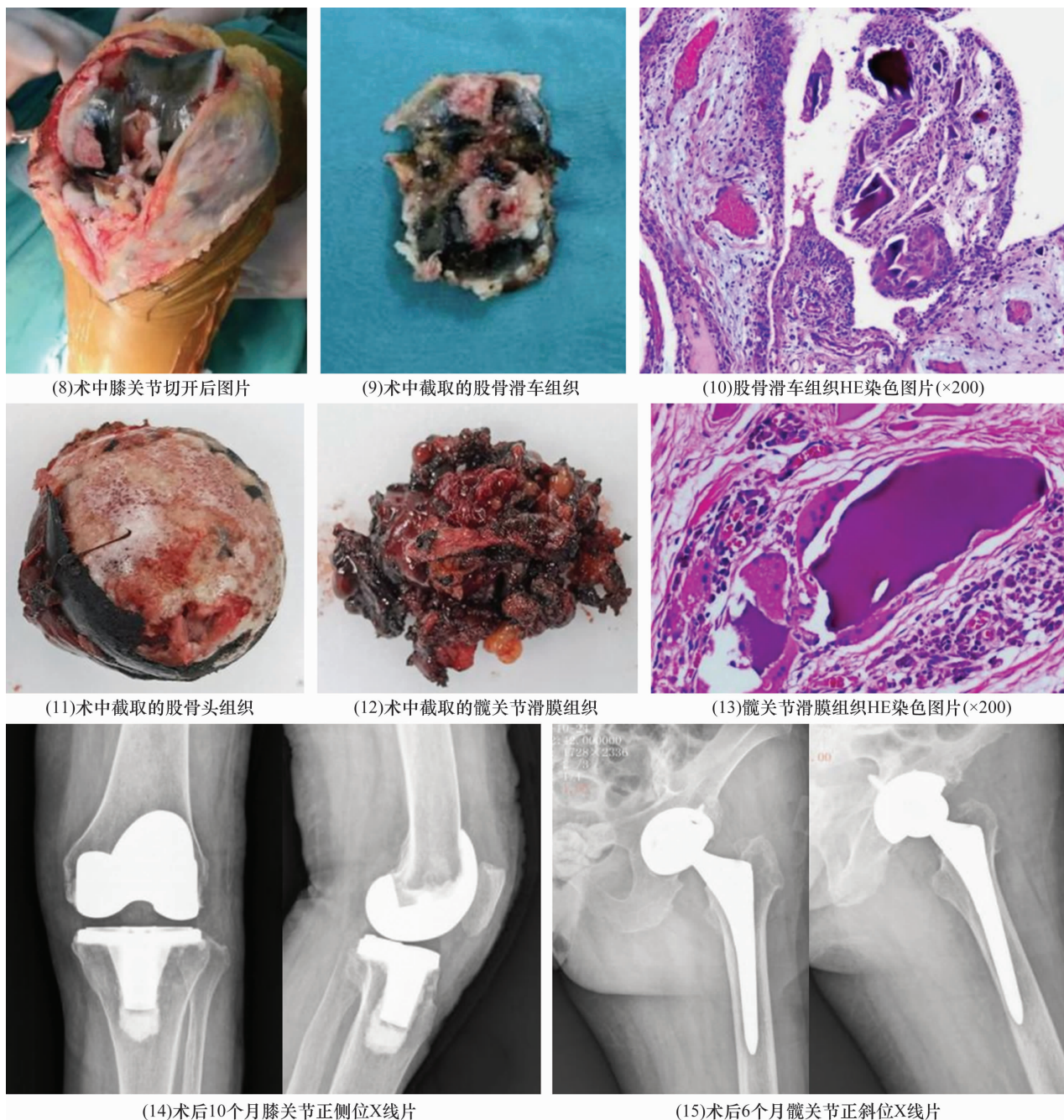


图2 尿酸尿症并发膝、髋关节炎关节置换术治疗前后图片

讨 论

尿酸尿症是由 Virchow 于 19 世纪 60 年代通过尸检发现的^[3]; Garrod 于 1908 年报道了其遗传方式; 该病属于常染色体隐性遗传病, 发病机制是位于 3 号染色体 q21 和 q23 区域间发生碱基突变^[4]。该病发病率低于 1/2 000 000, 主要特征是患者尿液于空气中静置后呈现黑色^[5-6]。尿酸尿症患者早期并无其他症状, 但随着疾病进展, 超过半数的患者会并发关节病变。脊柱是骨骼系统中最早发生病变的部位, 继而病变会累及膝关节、髋关节、肩关节等, 但腕关节、踝关节、掌指关节、跖附关节等通常不受累

及^[7-8]。此外, 黑尿酸也会在大血管、心脏瓣膜、前列腺、肾脏等器官的内膜下脂肪组织中沉积, 引起相应部位病变^[9]。但尿酸尿症并发的骨关节疾病是导致患者残疾最主要的原因。

尿酸尿症患者体内的黑尿酸不能被代谢分解, 黑尿酸在血液中不断积累, 会引起色素在关节软骨、肌腱等组织中沉积, 形成黑褐色聚合物, 导致这些组织发生颜色改变, 同时引起关节软骨代谢紊乱, 进而诱发关节炎性反应, 最终导致严重关节疾病的发生。相关研究表明, 尿酸与透明软骨中的蛋白聚糖具有较强的结合能力, 其在软骨中聚集, 导致软骨细胞死

亡和软骨钙化,增加了软骨组织的脆性,最终引起软骨退变^[10-11]。

尿黑酸尿症的诊断金标准是尿液中含有黑尿酸^[12],但尿黑酸尿症患者早期并无其他症状,而尿液常规检查中并不包含黑尿酸检查,因此尿黑酸尿症在早期较难发现和确诊。基因诊断能够早期确诊尿黑酸尿症,并可以为患者提供遗传咨询^[13]。尿黑酸尿症晚期多并发脊柱、膝、髋关节疾病,但易与骨关节炎混淆,极易误诊。临床医师应对尿黑酸尿症的临床症状、发病机制以及病情演变有一定的认识,从患者临床表现、影像学检查等方面综合考虑。脊柱方面的主要临床表现为持续性腰背部疼痛,且休息后并不缓解,对于病变累及胸椎的患者,会出现胸椎活动度降低,肺部功能受到影响;影像学检查可见脊柱生理曲度异常,呈“夹心薄饼”样^[14],少数椎间盘呈真空现象,椎体边缘骨质增生、骨桥形成,呈唇样改变等。膝、髋关节方面的主要临床表现为关节疼痛、活动受限等,影像学检查可见膝、髋及骶髂关节骨质增生、关节面骨质硬化、关节间隙狭窄等。本例患者存在以下特点可与退行性骨关节疾病相鉴别:①本例患者体质指数为 $17.87 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$,属于低标准,而退行性骨关节病的发生与体重呈现正相关;②本例患者全身并发多处关节炎,且脊柱呈现“夹心薄饼”样改变,而退行性骨关节病很少出现多处关节同时发病,对于脊柱呈现“夹心薄饼”样改变则更为少见。此外,尿黑酸尿症患者的软骨、关节囊、肌腱、韧带等组织由于色素沉积而呈现黑色,术中观察以及术后病理学检查是确诊尿黑酸尿症的重要方法。

对于尿黑酸尿症,目前尚无有效方法彻底治愈及延缓病情进展。临床上多采用控制酪氨酸摄取、口服维生素 C 来改善黑尿酸在人体内的代谢,但对于延缓病情进展疗效并不显著^[15]。对于尿黑酸尿症并发的关节炎,临床常采用相应的措施对症治疗。研究表明,尿黑酸尿症不影响患者的骨质量^[16]。因此,对于关节活动严重受限的患者可采用骨水泥型或生物型人工关节置换治疗。多项研究表明,采用人工关节置换术治疗尿黑酸尿症并发的关节炎与治疗骨关节炎的疗效相似,术后患者关节疼痛缓解、功能改善^[17-19]。

参考文献

[1] RANGANATH L R, COX T E. Natural history of alkaptonuria revisited: analyses based on scoring system [J]. J

Inherit Metab Dis, 2011, 34(6): 1141 - 1151.
 [2] BRACONI D, BERNARDINI G, BIANCHINI C, et al. Biochemical and proteomic characterization of alkaptonuric chondrocytes [J]. J Cell Physiol, 2012, 227(9): 3333 - 3343.
 [3] AZAMI A, MALEKI N. Alkaptonuric ochronosis [J]. J Res Med Sci, 2015, 20(10): 1018 - 1019.
 [4] COUTO A, SÁ RODRIGUES A, OLIVEIRA P, et al. Ochronotic arthropathy—a rare clinical case [J]. Oxf Med Case Reports, 2018, 2018(9): omy069.
 [5] PANDEY R, KUMAR A, GARG R, et al. Perioperative management of patient with alkaptonuria and associated multiple comorbidities [J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2011, 27(2): 259 - 261.
 [6] 张洪美, 孙玉忠, 张平, 等. 家族性褐黄病两例报告 [J]. 中华骨科杂志, 2010, 30(7): 711 - 712.
 [7] 王诗军, 赵宇驰. 应用全膝关节置换术治疗黑尿病性关节炎一例报告 [J]. 中华骨科杂志, 2012, 32(6): 598 - 600.
 [8] GOWDA N, KUMAR M J, KUMAR A K. Black hip: a rare case treated by total hip replacement [J]. Ann Saudi Med, 2013, 33(4): 368 - 371.
 [9] JUSTESEN P, ANDERSEN P E Jr. Radiologic manifestations in alcaptonuria [J]. Skeletal Radiol, 1984, 11(3): 204 - 208.
 [10] DI FRANCO M, COARI G, BONUCCI E. A morphological study of bone and articular cartilage in ochronosis [J]. Virchows Arch, 2000, 436(1): 74 - 81.
 [11] PRATIBHA K, SEENAPPA T, RANGANATH K. Alkaptonuric ochronosis: report of a case and brief review [J]. Indian J Clin Biochem, 2007, 22(2): 158 - 161.
 [12] RANGANATH L R, JARVIS J C, GALLAGHER J A. Recent advances in management of alkaptonuria (invited review; best practice article) [J]. J Clin Pathol, 2013, 66(5): 367 - 373.
 [13] ZATKOVA A. An update on molecular genetics of alkaptonuria (AKU) [J]. J Inherit Metab Dis, 2011, 34(6): 1127 - 1136.
 [14] 金震滨, 石甜甜, 陆健, 等. 褐黄病性关节炎的临床及 X 线和 CT 表现 [J]. 中国医学影像学杂志, 2008, 16(5): 381 - 383.
 [15] KAHVECI R, ERGUNOR M F, GUNAYDIN A, et al. Alkaptonuric patient presenting with “black” disc: a case report [J]. Acta Orthop Traumatol Turc, 2013, 47(2): 134 - 138.

- [16] KONTTINEN Y T, HOIKKA V, LANDTMAN M, et al. Ochronosis: a report of a case and a review of literature[J]. Clin Exp Rheumatol, 1989, 7(4): 435-444.
- [17] MOSLAVAC A, MOSLAVAC S, COP R. Case report of a patient with ochronosis and arthroplasty of the hip and both knees[J]. Reumatizam, 2003, 50(1): 26-28.
- [18] KEFELI M, TOMAK Y, CAN B, et al. Arthroplasty for the treatment of joint degeneration caused by ochronosis in two cases[J]. Acta Orthop Traumatol Turc, 2008, 42(2): 139-144.
- [19] CEBESOY O, ISIK M, SUBASI M, et al. Total hip replacement for an ochronotic patient: a technical trick[J]. Am J Case Rep, 2014, 15: 27-30.

(收稿日期: 2021-07-01 本文编辑: 吕宁)

《中医正骨》第四届编辑委员会名单

一、学术委员会

名誉主编、名誉主任委员 孙树椿

主编、主任委员 李元阴

副主编、副主任委员(以姓氏汉语拼音为序)

曹向阳(常务) 陈卫衡 关雪峰 郭智萍 冷向阳 马信龙 苏友新 童培建 王拥军 王智勇(执行) 吴晓龙
熊 辉 张晓峰 赵继荣 朱立国

编委、委员(以姓氏汉语拼音为序)

鲍铁周 曹学伟 曹亚飞 曹月龙 陈长贤 陈 锋 陈小刚 陈兆军 邓廉夫 杜进林 杜志谦 樊效鸿 方 斌
方 坚 方苏亭 冯 坤 郭珈宜 韩永台 何 伟 侯德才 胡 勇 江起庭 姜 宏 焦 锋 孔西建 李 刚
李慧英 李金松 李 雷 李义凯 李 勇 李振华 连鸿凯 林定坤 林燕萍 刘 军 刘又文 卢 敏 陆小龙
马 勇 孟庆才 莫 文 漆 伟 邵诗泽 沈 海 师 彬 史晓林 孙永强 谭明生 田元祥 万春友 王爱国
王 峰 王培民 王 平 王 琦 郭 波 奚小冰 徐福东 徐卫国 徐展望 徐祖健 许 鹏 杨风云 杨海韵
姚太顺 于 杰 袁普卫 翟明玉 詹红生 张 虹 张进川 张 军 张开伟 张 俐 张银刚 张玉良 张 耘
张作君 赵建勇 赵明宇 赵 勇 赵咏芳 郑福增 郑 稼 钟远鸣 周红海 周英杰

二、管理委员会

名誉主任委员 李俊德

主任委员 郭智萍

委员(以姓氏汉语拼音为序)

程 栋 付 伟 骆朝辉 彭志财 秦立峰 孙 捷 余 健 张业龙 赵长军

三、顾问委员会

主任委员 施 杞

委员(以姓氏汉语拼音为序)

曹贻训 常存库 陈久毅 程春生 董福慧 董建文 段庚辰 樊粤光 冯 峰 高书图 郭焕章 郭艳幸 韩文朝
郝胜利 胡兴山 黄桂成 黄有荣 黎君若 李保泉 李盛华 李先樑 李振宇 梁克玉 刘柏龄 刘德玉 刘建民
刘元禄 娄玉铃 孟宪杰 彭太平 秦克枫 阙再忠 茹润芳 沈冯君 沈 霖 石关桐 石印玉 宋一同 谭远超
田 民 仝允辉 王芳轩 王和鸣 王清义 王庆甫 王义生 王战朝 韦贵康 闻善乐 吴诚德 肖劲夫 肖鲁伟
许鸿照 杨 豪 于兰先 曾一林 张传礼 张建福 张 茂 张 敏 张天健 张同君 张永红 张玉柱 赵庆安
赵文海 周福胎 朱太詠 诸方受 庄 洪

四、青年委员会

委员(以姓氏汉语拼音为序)

侯 宇 金红婷 李记天 李泰贤 李西海 刘锦涛 王辉昊 魏秋实 魏 戎 邢 丹 邢润麟 许金海 俞鹏飞
张 颖 周明旺