

川崎病合并自身免疫性溶血性贫血和巨噬细胞活化综合征 1 例

刘瑞海, 刘华林

(青岛市妇女儿童医疗保健中心内二科, 山东 青岛 266011)

[中图分类号] R593 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2009)09-0778-02

患儿,男,3岁,因发热5d,皮疹伴颈部淋巴结肿大2d入院。患儿5d前出现发热,体温38~41.1℃。2d前出现皮疹并发现右颈部包块,经多种抗生素治疗5d无效。查体:T 39.4℃,躯干部见大片状红色斑丘疹,右颈部扪及多个肿大淋巴结,形成5cm×5cm大小包块,质韧,无触痛,表面皮肤无红肿。左颈部扪及多个肿大淋巴结,直径1~2cm不等。双球结膜充血。口唇潮红、干燥、皲裂。咽部黏膜弥漫性充血,舌乳头突起呈杨梅舌。心肺(-),肝脾肋下未及。血常规:WBC $14.5 \times 10^9/L$, N 0.82, L 0.10, M 0.08, Hb 114 g/L, PLT $158 \times 10^9/L$ 。ESR 88 mm/h, CRP 119 mg/L, ALT 138 U/L, AST 87 U/L, LDH 226 U/L, 血清铁蛋白(SF) 252 μg/L, 血培养无细菌生长, EB病毒、支原体等血清学病原检测均阴性。颈部肿物B超提示:颈部探及多个肿大淋巴结,最大者为1.9cm×1.3cm。超声心动图提示:左冠状动脉内径为3.2mm。诊断:川崎病(KD)。给予静脉注射丙种球蛋白(IVIG)每日1g/kg,共2d,口服肠溶阿斯匹林治疗,仍然有间断发热,病程第7天患儿出现手、足指趾端硬肿。第15天患儿出现持续高热,精神反应差,巩膜轻度黄染,尿色深,肝脏右肋下3cm,脾脏左肋下2cm,手、足指趾端出现膜状脱皮。血常规检查示WBC $3.0 \times 10^9/L$, N 0.72, L 0.26, Hb 54 g/L, PLT $463 \times 10^9/L$, Ret 19.6%。CRP 18 mg/L, ESR 28 mm/h, 交叉合血见大量不规则抗体,抗人球蛋白直接抗体阳性。血生化检查:ALT 120 U/L, AST 85 U/L, TB 34.4 μmol/L, DB 7.7 μmol/L, 白蛋白35.6 g/L, LDH 775 U/L, 甘油三酯(GT) 3.96 mmol/L。免疫球蛋白检查:IgG 18.43 g/L(正常值:5.53~13.07), IgA 2.21 g/L(正常值:0.33~1.08), IgM 2.58 g/L(正常值:0.56~2.18), T细胞亚群正常。SF 820.7 μg/L, 凝

血酶原时间(PT):11s, 部分凝血活酶生成时间(APTT)不凝,纤维蛋白原定量(Fbg)1.50 g/L,骨髓象呈增生性骨髓象,网状细胞易见,吞噬血细胞现象较明显。诊断:KD合并自身免疫性溶血性贫血(AIHA)和巨噬细胞活化综合征(MAS)。参照HLH-04方案,给予甲基泼尼松龙、IVIG、依托泊苷(Vp16)、环孢菌素A治疗,输洗涤红细胞1U。病程第24天,患儿仍有低热,反应差,并出现头痛、呕吐,脑脊液检查压力>350 mmH₂O,常规、生化、培养及涂片检查均正常。给予20%甘露醇降颅压及甲氨喋呤和地塞米松鞘内注射治疗(每周1次,共4次)。头颅CT提示脑沟深。脑电图示背景活动异常。病程第68天,患儿仍有不规则低热,精神不振,伴双手抖动,走路不稳,并出现反复惊厥发作。动态脑电图示:频繁左侧后颞区起源部分性发作;发作间期左侧后颞区周期性正相尖波。给予苯巴比妥抗惊厥治疗。MRI示双侧额叶脑沟增宽加深,脑裂稍高,脑室系统略大。骨髓象偶见吞噬网状细胞。超声心动图左-右冠脉轻度病变。闪光刺激视觉诱发电位(VEP)双侧P1潜伏期轻度延长。脑干听觉诱发电位(BAEP)左耳听通路脑干上段传导延迟。右耳听通路外周段传导延迟及脑干上段病变可疑。脑脊液检查未见异常。血常规、肝功能、PT、APTT、Fbg、GT及SF均恢复正常,抗人球蛋白试验阴性。按HLH-04方案治疗。病程第120天,患儿再次出现反复惊厥发作,加用妥泰后随访1月,未再抽搐。目前,仍按HLH-04方案化疗,门诊随访。

讨论:本例符合美国心脏病学会(AHA)KD诊断标准和AIHA诊断标准,且持续发热,肝脾大,血象两系减少,GT升高,Fbg降低,肝功异常,凝血障碍,LDH升高,SF升高,骨髓网状细胞吞噬血细胞现象较明显和中枢神经系统的病变,故符合KD合并

[收稿日期]2009-02-09;[修回日期]2009-02-27

[作者简介]刘瑞海,男,硕士,副主任医师。主攻方向:小儿血液病。

AIHA 和 MAS 诊断标准^[1]。

KD 合并 AIHA 最早见于 Bunin 等^[2] 1986 年报道。免疫系统的高度活化及免疫损伤性血管炎是 KD 的显著特征。KD 引起 AIHA 的发病机制目前仍不清楚, T 细胞介导的异常免疫应答以及细胞因子的级联放大效应是 KD 血管炎性损伤的基础^[3], 而 Ts 功能低下, Th 细胞功能亢进, 产生抗红细胞的自身抗体, 使红细胞破坏, 则是 AIHA 的主要发病机制。本例患者在 KD 后不久出现 AIHA, 与体内免疫功能紊乱有关。经糖皮质激素、IVIG 等治疗很快缓解。

MAS 是儿童全身性炎症性疾病的严重并发症, 是一组以继发性或反应性噬血综合征为表现的症候群。MAS 的临床表现与噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)非常相似, 儿科主要见于幼年特发性关节炎全身型。MAS 的免疫病理表现为巨噬细胞的过度活化而不受控制, 为儿童类风湿病的主要致死原因, 虽然其发病机制并不清楚, 但可能与机体 NK 细胞的功能紊乱及缺陷有关, NK 细胞功能紊乱及缺陷可由 NK 细胞的相关基因突变所引起^[4]。KD 并发 MAS 国内最早见于 2006 年胡秀芬等^[5] 报道, 其临床表现和实验室检查与本例相似, 但本例患儿出现了更为严重和持久的中枢神经系统并发症, 继发性癫痫, 脑萎缩等改变, 发病机制不明。MAS 的诊断主要参考 HLH 的诊断指南和 Ravelli 等^[6] 提出的诊断建议。KD 并发 MAS 时病情凶险, 变化急剧, 早期诊断并尽早给予有力的免疫抑制治疗至关重要。多数专家认为, 甲基泼尼松龙 + 环孢素 A 冲

击治疗应为 MAS 治疗的首选方案^[5]。本例也采用了甲基泼尼松龙 + 环孢素 A 治疗, 并且加用了依托泊苷和鞘注治疗, 后期完全按 HLH-04 方案系统治疗。已往报道病例多数在短期内临床治愈^[7,8], 本例遗留严重中枢神经系统后遗症。

目前为止, KD 并发 MAS 的个案报道较少, 临床医师应提高对本病的认识, 争取早期诊断, 早期规范治疗, 以期取得良好的预后。

[参 考 文 献]

- [1] 胡坚. 儿童巨噬细胞活化综合征临床诊断的思考[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(11):839-840.
- [2] Bunin NJ, Carey JL, Sullivan DB. Autoimmune hemolytic anemia in association with Kawasaki disease[J]. Am J Pediatr Hematol Oncol, 1986, 8(4):351-353.
- [3] 王宏伟. 川崎病的病因及发病机制的研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2002, 40(2):120-121.
- [4] 刘宇隆, 周剑芳, 涂文伟. 巨噬细胞活化综合征基因相关性研究及治疗构想[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(11):803-805.
- [5] 胡秀芬, 王宏伟, 施虹, 程佩萱, 李艳萍. 川崎病并发巨噬细胞活化综合征二例及文献复习[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(11):833-835.
- [6] Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Rupperto N, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. J Pediatr, 2005, 146(5):598-604.
- [7] 夏顺刚. 川崎病并发巨噬细胞活化综合征 12 例临床分析[J]. 职业与健康, 2008, 24(7):693-695.
- [8] Tristano AG. Macrophage activation syndrome: a frequent but under-diagnosed complication associated with rheumatic diseases[J]. Med Sci Monit, 2008, 14(3):27-36.

(本文编辑: 吉耕中)