

# 川崎病非心血管系统并发症研究进展

翁海美 综述, 项如莲 审核

(温州医学院附属育英儿童医院心血管科, 浙江 温州 325000)

[中图分类号] R725 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2009)12-1029-04

川崎病(Kawasaki disease, KD)目前已取代风湿热成为儿童后天性心脏病最常见的病因。KD 的病理解改变为全身性血管炎,累及多脏器,包括心脏、脑、肝脏、胃肠道、肺、肾脏等。其中心血管病变最常见也最严重,未经治疗的冠状动脉损害(coronary artery lesions, CAL)占 20%~25%左右,部分可形成冠状动脉瘤(coronary artery aneurysm, CAA),后期可发生冠状动脉狭窄或血栓形成,甚至导致心肌梗死,目前已引起临床广泛重视。但心血管外其他系统损害却未得到足够重视,特别在不完全 KD,其往往以心血管外表现为首发症状,极易造成临床的误诊、漏诊,延误治疗,严重影响患儿预后。本文就 KD 非心血管系统并发症作一综述。

## 1 神经系统并发症

### 1.1 无菌性脑膜炎

KD 并发无菌性脑膜炎,其发生率为 25%<sup>[1]</sup>,多发生于病初 2 周内,临床表现多样,缺乏特异性,以颅内压增高为主,如头痛、呕吐、乏力、嗜睡、烦躁不安、惊厥、双眼凝视、昏迷等;阳性体征可表现为前囟隆起,脑膜刺激征、巴彬斯基征阳性;脑脊液检查可发现细胞数轻度或中度升高,以淋巴细胞为主,糖及蛋白基本正常,与病毒性脑膜炎易混淆。异常脑电图可表现为基本节律受抑制,出现多量高幅慢波,以  $\theta$  波和  $\delta$  波多见,且为弥漫性异常改变。绝大多数患儿可随 KD 的恢复而痊愈,呈自限性良性发展过程,较少出现神经系统后遗症。KD 引起无菌性脑膜炎的发病机制不清,可能是一种或多种已知或未知的微生物,侵入易感者体内,激活细胞免疫,引发了体内炎症因子介导的以中小血管为主的全身炎症反应,表现在软脑膜血管上,引起大脑的局部缺血缺氧

造成神经元的代谢率降低及神经纤维的传导速度减慢,引起大脑皮质功能减退而引起脑波频率的减慢。Ichiyama 等<sup>[2]</sup>研究发现 21 例 KD 患儿中有 6 例(29%)急性期经  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 单光子断层扫描(SPECT)示脑局灶血流灌注不足,考虑与大脑血管炎有关。此外,免疫反应可能引起神经根变性改变或水肿,临床表现为肢体乏力。

### 1.2 面神经麻痹

KD 合并面神经麻痹是较罕见的一个表现,多见于严重患者,常为外周性麻痹,自 Murayama 1974 年首先报道后,文献共有 30 多例报道<sup>[3]</sup>,多在病程第 2~3 周出现,临床表现为眼裂变大、眼睑不能闭合、鼻唇沟变浅、口角下垂、哭笑时口角歪向健侧等,面神经麻痹被列为日本 KD 诊断指南中神经系统的表现。其发病机制可能是由于血管炎性反应波及面神经,或临近血管病变,如动脉瘤形成,动脉扩张等,一过性压迫面神经所致。Larralde 等<sup>[4]</sup>报道 1 例发生冠状动脉瘤的 KD 合并面神经麻痹,认为合并面神经麻痹可能是发生冠状动脉瘤的一个高危因素。

### 1.3 听力损害

Kara 等<sup>[5]</sup>报道 1 例 8 岁 KD 患儿出现一侧可逆性感觉神经性耳聋,可能是内耳炎症的表现,导致了内耳迷路及耳蜗的病变;亦可能与内耳迷路的免疫活化有关。徐华等<sup>[6]</sup>报道 KD 致永久性耳聋 1 例,病变部位很可能在耳蜗毛细小动脉远端,累及血管丛,由于小动脉炎,小动脉梗塞使耳蜗供血障碍所致。对于 KD 并发耳聋患儿应注意早期干预,避免严重残疾。

### 1.4 颅内出血

Tanaka 等<sup>[7]</sup>报道 1 例 12 岁 KD 患儿发病 9 年后出现大脑后动脉破裂而引起蛛网膜下腔出血,病

[收稿日期]2009-06-20;[修回日期]2009-07-24  
[作者简介]翁海美,女,硕士研究生,医师。主攻方向:小儿心血管。

理组织学显示内皮细胞肥大和大量炎症细胞浸润。

### 1.5 眼睑下垂

赵淑华等<sup>[8]</sup>报道 KD 引起双上眼睑下垂 1 例,可能为血管炎性反应波及动眼神经,或临近血管病变,如动脉瘤、动脉扩张等,一过性压迫动眼神经而引起动眼神经麻痹所致。

### 1.6 失语及偏瘫

兰玉清等<sup>[9]</sup>报道 KD 并发失语及偏瘫 1 例,认为是因支配语言运动区和右侧中央前回的血管炎性狭窄或栓塞所致。另有学者认为肢体偏瘫是血管炎致脊神经功能障碍,出现类似神经根炎的症状。

## 2 消化系统并发症

### 2.1 肝脏损害

肝功能损害的临床表现不一,多数以腹痛、皮肤黄染或恶心、呕吐等为首发症状,体征为全腹压痛、肝有或无肿大等。急性期肝功能示谷丙转氨酶、谷草转氨酶升高,总胆或间胆升高,尿常规示尿胆原、胆红素及蛋白阳性等。肝胆超声示肝大,胆囊扩张或伴有胆总管轻度扩张。为急性期肝小动脉炎性改变引起肝细胞损害的一过性过程,应避免误诊为病毒性肝炎。

### 2.2 胆囊积液

合并胆囊积液发病率较低,多见于亚急性期,可发生严重腹痛,腹胀及黄疸,右上腹可摸到肿块,腹部超声检查可证实。可能是由非特异性脉管炎引起,它可以累及胆总管和胆囊或继发于增大淋巴结的外源性压迫,导致一过性胆汁排泄受阻。可能是多形核白细胞选择性侵犯胆管上皮细胞所致<sup>[10]</sup>。

### 2.3 结肠水肿及麻痹性肠梗阻

Kim 等<sup>[11]</sup>报道 1 例 5 岁的 KD 并发结肠水肿,认为可能是肠粘膜下层小动脉炎症和血栓形成,引起结肠水肿。KD 合并麻痹性肠梗阻其主要表现为病程中出现频繁呕吐,与机械性肠梗阻不同的是,呕吐在 KD 所致肠梗阻早期易出现<sup>[12]</sup>。Zulian 等<sup>[13]</sup>报道 KD 合并外科腹部疾病 12 例,其中 3 例发生麻痹性肠梗阻,其发病机制与肠系膜动脉炎、肠管局部缺血及肠肌丛功能障碍有关。在这些病例中肠管影像学没有异常发现,可能是小血管受累引起。

### 2.4 消化道出血及腹泻

KD 由于胃肠道变态反应性血管炎,导致胃肠粘膜血管充血,水肿,甚至糜烂出血,临床表现为呕吐、腹泻、腹痛、肠鸣音改变甚至胃肠出血。亦有以腹泻为首发症状的,通常出现水便或黏液便。

## 3 呼吸系统并发症

KD 合并肺部损害标准为:有或无咳嗽,体查双肺呼吸音增粗,有或无干、湿啰音,胸部 X 线片检查(必备)有肺纹理增粗、增多、模糊、肺门影增大及间质性肺炎样改变,或多发类似粟粒样改变或双肺透亮度下降,偶有发生肺梗塞。肺含有丰富结缔组织和血管,是结缔组织病易累及的部位,肺部表现一般认为与肺小动脉炎性病变和血小板增多、血液黏稠、血流缓慢、渗出增加有关,并非合并感染引起。近年来有支原体肺炎并 KD 的报道,推测肺炎支原体感染为 KD 的病因之一。

De Maddi 等<sup>[14]</sup>报道 3 例不完全 KD 患儿出现肺实变,其中 2 例有冠脉扩张,提示婴儿的支气管肺部病变持续时间长、有活动性炎症和高热持续不退,需考虑不完全 KD 可能,以便尽早治疗以预防肺梗塞的出现。D'Souza 等<sup>[15]</sup>报道 KD 并发胸腔积液,认为血性胸腔积液可作为 KD 的一个首发表现。

## 4 泌尿系统并发症

### 4.1 无菌性脓尿

KD 出现无菌性脓尿是一种最常见的非特异性临床表现,急性期发生率占 33% ~ 63%<sup>[16]</sup>,原因不明,易误诊为泌尿系统感染。Wu 等<sup>[17]</sup>报道 2 例持续性发热和脓尿的不完全 KD,考虑与肾小球毛细血管炎,血管袢肿胀有关。无菌性脓尿通常被认为是尿道炎所致,也有认为是因为肾实质损伤和炎症所致。Watanabe 等<sup>[18]</sup>研究 23 名 KD 发现其中 30.4% 的患儿出现脓尿,且 91.3% 出现尿  $\beta_2$  微球蛋白水平升高,认为 KD 发展为无菌性脓尿来自两个途径,一是尿道,另一个是膀胱或肾。

### 4.2 肉眼血尿或镜下血尿

大量蛋白尿伴肉眼血尿比较少见,或出现镜下血尿,往往查尿常规时才发现。Motoyama 等<sup>[19]</sup>报道 1 例 KD 患儿发热第 2 天出现肉眼血尿,肾脏超声检查发现肾皮质有强的回声,并且皮髓质间的对比也明显增强,可能是肾动脉受累所致。

### 4.3 肾脏疤痕形成

Wang 等<sup>[20]</sup>报道利用锝 99 二巯基丁二酸闪烁法单电子发射计算机体层摄影术(DMSA renal SPECT)进行肾脏扫描,发现 24 例 KD 中有 11 例(46%)恢复期肾脏疤痕形成,并且发现早期肾脏超声检测出病变的患儿后期肾脏疤痕更易形成。

#### 4.4 巨肾

巨肾通常出现在急性肾功能衰竭的KD患儿,但有研究表明无肾功能损害的亦可出现巨肾。Huang等<sup>[21]</sup>研究无肾脏损害的KD患儿并发巨肾,结果发现20名中70%的无肾脏损害患儿急性期超声提示肾脏长度和体积明显大于正常儿童,而恢复期恢复正常。并证实了肝细胞生长因子/ $\beta$ -转化生长因子的升高与肾脏的大小呈正相关,提示其升高可能是这些患儿出现一过性巨肾的原因。

#### 4.5 肾动脉狭窄

Falcini等<sup>[22]</sup>报道2例KD发病后出现肾血管性高血压,结果发现是肾动脉狭窄所致。认为血管炎导致血管内皮损伤后疤痕形成,疤痕挛缩后导致肾动脉狭窄。因此,对于有系统性血管炎的患儿监测血压是非常重要的。

#### 4.6 急性肾功能衰竭

窦洪渠等<sup>[23]</sup>报道1例以急性肾功能衰竭为首发症状的KD,肾脏彩超提示双肾明显肿胀。认为是液体从血管内向血管外转移所致,造成肾间质水肿。由于血容量减少,肾血管痉挛,肾血流灌注减少,肾脏缺血缺氧引起肾小管坏死。

### 5 血液系统并发症

KD典型的血象改变为血白细胞增高,以中性粒细胞为主,有核左移现象,血红蛋白减少,血小板早期正常,第2~3周增多。白细胞计数升高并结合年龄因素可预测KD的心血管并发症,中性粒细胞百分比对KD早期诊断及预测冠状动脉并发症亦有重要价值。KD急性期血红蛋白降低机制不明,贫血是正细胞正色素性贫血,且有网织红细胞计数下降,可能在KD出现症状前,骨髓红细胞产生已受抑制。低血红蛋白可间接反映疾病的严重性,Hb<100 g/L可作为冠状动脉损害的预测因子。KD患儿血小板计数增多目前多认为免疫病理损伤致全身血管炎,可引起各类血管内皮细胞损伤后胶原暴露,激活血小板,血小板大量消耗,使得骨髓代偿生成血小板,致血小板功能亢进。有资料显示KD患儿白细胞升高、血小板升高、血红蛋白降低所占比率分别为96.2%、93.6%及87.2%,并提议将此血液系统改变作为KD诊断参考指标。然而也有些患儿血小板并不高,甚至出现血小板减低,考虑可能与凝血异常活跃,血小板消耗增多有关,也可能系免疫性血小板减少,但未得到证实。Hara等<sup>[24]</sup>报道486例KD中有10例并发血小板减少,其发生率为2%,认为

血液凝固介导的血小板减少是冠状动脉瘤的危险因素;另有学者指出KD急性期血小板降低与严重冠状动脉病变和心肌梗死有关,预后较差。

KD并发巨噬细胞活化综合征(MAS)国内外报道不多,Avcin等<sup>[25]</sup>报道1例丙球无反应型KD病程中突然出现精神差、持续发热、肝脾淋巴结肿大、全血细胞减少、肝功能异常以及中枢神经系统等表现为特征。实验室检查示血清铁蛋白(SF)、乳酸脱氢酶(LDH)、甘油三酯(TG)显著增高,骨髓穿刺活检可见吞噬血细胞。KD并发MAS的发生率低,当对IVIG治疗不敏感时,应想到KD并发MAS的可能。早期诊断并给予免疫抑制剂治疗至关重要。

KD并发弥漫性血管内凝血(DIC)临床并不多见,多以皮肤出现瘀点瘀斑为主要表现,实验室检查示出凝血时间异常,血小板减少,随KD治疗的好转而好转。

### 6 关节并发症

KD并发关节炎的发生率大于45%<sup>[26]</sup>,关节炎或关节痛在KD急性期具有特征性,为多关节病变,大小关节均可受累。在亚急性期,多发生于髋、膝、踝关节,由于大剂量丙种球蛋白的应用,迟发性关节炎发生率比较低,不超过2%<sup>[27]</sup>。Jen等<sup>[28]</sup>首次报道1例KD再发的患儿出现颈椎及颞下颌关节炎,认为其病理生理机制包括某种病原侵入共同空间,感染滑膜,并形成免疫复合物导致关节炎症改变。亦有KD合并环枢关节脱位的个例报道,具体机制尚无系统研究。四肢坏疽是KD的罕见并发症,好发于婴儿。文献中已有14例报道,其中12例最后截肢,2例死亡<sup>[29]</sup>。Kim等<sup>[30]</sup>报道1例丙球无反应型KD患儿并发指趾端坏疽,再次使用大剂量丙种球蛋白、地塞米松及MTX后第65天恢复正常。其发病机制认为是全身性血管炎,或急性期中小血管的痉挛,断裂的内皮细胞形成血栓,栓塞末梢血管,从而引起了局部的缺血坏死<sup>[31]</sup>。

### 7 其他系统并发症表现

KD伴有肌肉损害,考虑与肌肉血管炎症改变有关,这提示我们在临床工作中如出现持续发热伴有肌肉肿痛的患儿应警惕KD的可能。KD伴眼蜂窩织炎临床报道不多,是否与KD有关,尚无系统研究。据报道KD患儿急性期可出现虹膜睫状体炎,患儿除双侧球结膜充血外,睫状体充血呈暗紫红色,

角膜轻度混浊,前房闪辉阳性,虹膜后粘连,晶体多正常,双侧视乳头可见水肿。临床较少见,一般眼部并发症需要特殊的眼科检查,如裂隙灯检查才能发现。

## 8 小结

KD 是以全身性血管炎为基本病变,可涉及全身各个器官,除心血管并发症预后险恶外,其他系统并发症多随 KD 的好转而恢复。因为 KD 目前仍未有诊断的金标准,其诊断多以临床症状为依据,且不完全 KD 发病率越来越高,临床表现往往不典型,甚至以心血管外其他器官损害表现为首发表现,易造成误诊、漏诊、误治,故全面、综合了解病情,掌握 KD 心血管外表现,可为 KD 早期诊断、早期治疗,减少并发症提供帮助。

### [参 考 文 献]

[1] 梁翊常. 皮肤黏膜淋巴结综合征[M]. //胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学上册. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2002, 698-704.

[2] Ichiyama T, Nishikawa M, Hayashi T, Koga M, Tashiro N, Furukawa S. Cerebral hypoperfusion during acute Kawasaki disease[J]. Stroke, 1998, 29(7):1320-1321.

[3] Wright H, Waddington C, Geddes J, Newburger JW, Burgner D. Facial nerve palsy complicating Kawasaki disease[J]. Pediatrics, 2008, 122(3):783-785.

[4] Larralde M, Santos-Muñoz A, Rutiman R. Kawasaki disease with facial nerve paralysis[J]. Pediatr Dermatol, 2003, 20(6):511-513.

[5] Kara A, Besbas N, Tezer H, Karagöz T, Devrim I, Unal OF. Reversible sensorineural hearing loss in a girl with Kawasaki disease[J]. Turk J Pediatr, 2007, 49(4):431-433.

[6] 徐华,李平. 川崎病致永久性耳聋1例[J]. 空军总医院学报, 2001, 17(2):103.

[7] Tanaka S, Sagiuchi T, Kobayashi I. Ruptured pediatric posterior cerebral artery aneurysm 9 years after the onset of Kawasaki disease: a case report[J]. Childs Nerv Syst, 2007, 23(6):701-706.

[8] 赵淑华,王蓉,马丽琼,杨玉. 川崎病引起双上眼睑下垂1例[J]. 中国当代儿科杂志,2007, 9(1):83.

[9] 兰玉清,黄芳. 川崎病并发失语及偏瘫1例[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2007, 24(5):633.

[10] Falcini F, Resti M, Azzari C, Simonini G, Veltroni M, Lionetti P. Acute febrile cholestasis as an inaugural manifestation of Kawasaki's disease[J]. Clin Exp Rheumatol, 2000, 18(6):779-780.

[11] Kim MY, Noh JH. A case of Kawasaki disease with colonic edema[J]. J Korean Med Sci, 2008, 23(4):723-726.

[12] Fang SB, Lee HC, Huang FY, Chen MR. Intestinal pseudo-obstruction followed by major clinical features of Kawasaki disease: report of one case[J]. Acta Paediatr Taiwan, 2001, 42(2):111-114.

[13] Zulian F, Falcini F, Zancan L, Martini G, Secchieri S, Luzzatto C, et al. Acute surgical abdomen as presenting manifestation of Kawasaki disease[J]. J Pediatr, 2003, 142(6):731-735.

[14] De Maddi F, Cinelli R, Rigante D, Mazzarella G, Siani P. Lung parenchymal consolidation as an uncommon presentation and cause of delayed diagnosis in atypical Kawasaki syndrome[J]. Rheumatol Int, 2009, 29(11):1373-1376.

[15] D'Souza S, Khubchandani RP, Shetty AK. Kawasaki disease presenting with hemorrhagic pleural effusion[J]. J Trop Pediatr, 2006, 52(4):299-301.

[16] Watanabe T, Abe Y, Sato S, Uehara Y, Ikeno K, Abe T. Hyponatremia in Kawasaki disease[J]. Pediatr Nephrol, 2006, 21(6):778-781.

[17] Wu CY, Hsieh KS, Chiou YH, Wang RS, Huang IF, Lee WY, et al. Prolonged fever and pyuria: a urinary tract infection presentation of incomplete Kawasaki disease[J]. Acta Paediatr, 2005, 94(3):375-377.

[18] Watanabe T, Abe Y, Sato S, Uehara Y, Ikeno K, Abe T. Sterile pyuria in patients with Kawasaki disease originates from both the urethra and the kidney[J]. Pediatr Nephrol, 2007, 22(7):987-991.

[19] Motoyama O, Tarui H, Ishihara C, Komatsu H, Matsuyama G, Sawada K, et al. Kawasaki disease presenting with macroscopic hematuria[J]. Pediatr Int, 2008, 50(2):260-261.

[20] Wang JN, Chiou YY, Chiu NT, Chen MJ, Lee BF, Wu JM. Renal scarring sequelae in childhood Kawasaki disease[J]. Pediatr Nephrol, 2007, 22(5):684-689.

[21] Huang HP, Lai YC, Tsai IJ, Chen SY, Cheng CH, Tsau YK. Nephromegaly in children with Kawasaki disease: new supporting evidence for diagnosis and its possible mechanism[J]. Pediatr Res, 2008, 63(2):207-210.

[22] Falcini F, Calabri GB, Simonini G, Vitale A, De Simone L, De Martino M. Bilateral renal artery stenosis in Kawasaki disease: a report of two cases[J]. Clin Exp Rheumatol, 2006, 24(6):719-721.

[23] 窦洪渠,梁敏,刘娟. 以急性肾功能衰竭为首发症状的川崎病1例[J]. 西部医学,2006, 18(2):238.

[24] Hara T, Mizuno Y, Akeda H, Fukushima J, Ueda K, Aoki T, et al. Thrombocytopenia: a complication of Kawasaki disease[J]. Eur J Pediatr, 1988, 147(1):51-53.

[25] Avcin T, Tse SM, Schneider R, Ngan B, Silverman ED. Macrophage activation syndrome as the presenting manifestation of rheumatic diseases in childhood[J]. J Pediatr, 2006, 148(5):683-686.

[26] Duzova A, Topaloglu R, Keskin M, Ozcelik U, Secmeer G, Tokgozoglu AM. An unusual pattern of arthritis in a child with Kawasaki syndrome[J]. Clin Rheumatol, 2004, 23(1):73-75.

[27] Lee KY, Oh JH, Han JW, Lee JS, Lee BC. Arthritis in Kawasaki disease after responding to intravenous immunoglobulin treatment[J]. Eur J Pediatr, 2005, 164(7):451-452.

[28] Jen M, Brucia LA, Pollock AN, Burnham JM. Cervical spine and temporomandibular joint arthritis in a child with Kawasaki disease[J]. Pediatrics, 2006, 118(5):1569-1571.

[29] Durall AL, Phillips JR, Weisse ME, Mullett CJ. Infantile Kawasaki disease and peripheral gangrene[J]. J Pediatr, 2006, 149(1):131-133.

[30] Kim NY, Choi DY, Jung MJ, Jeon IS. A case of refractory Kawasaki disease complicated by peripheral ischemia[J]. Pediatr Cardiol, 2008, 29(6):1110-1114.

[31] Durall AL, Phillips JR, Weisse ME, Mullett CJ. Infantile Kawasaki disease and peripheral gangrene[J]. J Pediatr, 2006, 149(1):131-133.

(本文编辑:王庆红)