

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.06.017

论著·案例分析

学龄期儿童发热8天伴咯血

肖朝华 张国元 郑湘榕

(中南大学湘雅医院儿科, 湖南长沙 410008)

1 病例介绍

(1) 病史: 患儿女, 6岁, 因发热8 d就诊。8 d前患儿无诱因出现发热, 体温最高达38.5℃, 每天2~3次热峰, 午后及夜间明显, 予口服退热药效果不佳。6 d前发热较前加重, 体温最高达40.1℃, 并出现全身红色皮疹, 结膜充血, 口唇红肿, 杨梅舌, 双侧颈部淋巴结肿大, 伴恶心、呕吐及腹痛。当地医院查血常规示WBC $11.84 \times 10^9/L$, HB 117 g/L, PLT $234 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比(N) 92.6%; 肝功能示丙氨酸氨基转移酶(ALT) 198.41 U/L, 门冬氨酸氨基转移酶(AST) 99.91 U/L, 总胆红素(TBIL) 123.26 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素(DBIL) 65.91 $\mu\text{mol/L}$; C反应蛋白(CRP) 105.10 mg/L; 血沉(ESR) 101.0 mm/h; 降钙素原(PCT) 3.05 ng/mL; 肺炎支原体抗体阳性; 尿常规示蛋白+, 胆红素3+, 白细胞16个/ μL , 管型10个/ μL 。诊断为“川崎病(Kawasaki disease, KD)、肝功能损害”。予头孢匹胺、复方二氯醋酸二异丙胺、静脉注射丙种球蛋白(intravenous injection of immunoglobulin, IVIG) (2 g/kg)及阿司匹林[0.3 g/次, 一日3次, 30 mg/(kg·d)]等治疗4 d后, 仍发热, 但体温较前有所下降, 最高38.8℃, 皮疹较前消退, 眼结膜充血、杨梅舌好转, 双侧颈部淋巴结较前缩小, 但出现四肢末端红肿。复查血常规示WBC $23.62 \times 10^9/L$, HB 99 g/L, PLT $333 \times 10^9/L$, N 83.4%; CRP 149.90 mg/L; PCT 3.04 ng/mL; ESR 114.0 mm/h。自起病以来, 患儿精神、食欲可, 有腹泻, 10余次/d, 小便较前稍减少。

(2) 出生史和家族史: 患儿系第2胎第1产,

足月剖宫产, 出生体重3.6 kg, 出生时无窒息史, Apgar评分不详。母孕期无特殊病史, 生后混合喂养, 按时添加辅食, 生长发育正常。既往史及家族史无特殊。

(3) 入院体查: 体温37.8℃, 脉搏112次/分, 呼吸26次/分, 神志清楚, 颜面及躯干见散在红色皮疹, 右侧颈部扪及数个大小约1.0 cm × 1.0 cm淋巴结, 质软、无压痛、活动度可, 双眼睑无水肿, 双眼结膜充血, 无分泌物, 唇红, 稍干裂, 咽充血, 扁桃体I度肿大, 杨梅舌, 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿啰音, 心脏未见异常, 腹膨隆, 全腹轻压痛、无反跳痛, 墨氏征阴性, 肝脾肋下未触及, 肠鸣音正常, 关节无红肿, 双手掌、手指及双足红肿, 上肢明显, 四肢肌力、肌张力正常, 病理征未引出。

(4) 实验室检查: 血常规示WBC $17.9 \times 10^9/L$ (参考值: $5.0 \sim 12.0 \times 10^9/L$), HB 98 g/L (参考值: 110~150 g/L), PLT $380 \times 10^9/L$ (参考值: $125 \sim 350 \times 10^9/L$), N 76.4% (参考值: 40.0%~75.0%); 尿常规示潜血+ (参考值: 阴性), 白细胞3~6个/HP (参考值: 0~1个/HP), 红细胞1~4个/HP (参考值: 0个/HP); 肝功能示白蛋白21.9 g/L (参考值: 40.0~55.0 g/L), ALT 45.4 U/L (参考值: 7.0~40.0 U/L), AST 47.9 U/L (参考值: 13.0~35.0 U/L); 肾功能示尿酸420.5 $\mu\text{mol/L}$ (参考值: 155.0~357.0 $\mu\text{mol/L}$); CRP 133.0 mg/L (参考值: 0~8.0 mg/L); PCT 3.04 ng/mL (参考值: 0~0.1 ng/mL); ESR 66.0 mm/h (参考值: 0~26.0 mm/h); 电解质示钾2.91 mmol/L (参考值: 3.5~5.3 mmol/L), 钙1.9 mmol/L (参考值: 2.0~2.6 mmol/L)。

[收稿日期] 2018-12-21; [接受日期] 2019-04-08

[作者简介] 肖朝华, 女, 博士, 主治医师。

[通信作者] 张国元, 男, 副主任医师。Email: 13974870175@163.com。

2 诊断思维

学龄期女性儿童，发热8 d为主要表现，起病急，进展快，呈反复高热表现，WBC、N、CRP、ESR及PCT均明显升高，但外院抗感染治疗效果不佳，无明显中毒症状，感染性疾病可能性不大。整个病程中无关节痛、既往无反复发热病史，其他免疫性疾病可能性小。发热第3天出现结膜充血、皮疹、唇红皲裂、杨梅舌、浅表淋巴结肿大，第6天出现四肢末端红肿，有无菌性脓尿，肝功能示低白蛋白血症、转氨酶明显升高，KD诊断明确。患儿接受1个疗程IVIG治疗后仍反复发热，且WBC、CRP及ESR较治疗前升高，入院后继续予以第2疗程IVIG治疗后第2天体温降至正常，丙球无反应型KD诊断明确。此外患儿于入院第2天晚上出现咯血，急行肺CT检查示双肺透亮度不均，有斑片状阴影，考虑由KD合并肺小血管炎导致肺出血。丙球无反应型KD冠状动脉损害（coronary artery lesion, CAL）发病率高，查心脏彩超未见冠脉扩张，凝血功能正常。但需要进一步完善抗中性粒细胞胞浆抗体（antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA）、风湿、狼疮全套及抗核抗体（antinuclear antibodies, ANA）谱等检查以排除ANCA相关性血管炎及其他免疫相关性疾病。

3 进一步检查

风湿全套示CRP 133.0 mg/L；免疫全套示IgG 42.7 g/L（参考值：5.9~14.3 g/L），IgA 2 260.0 mg/L（参考值：380.0~2 220.0 mg/L）；ANA谱及狼疮全套示抗干燥综合征抗原A（Sjogren's syndrome antigen A, SSA）抗体阳性，抗ANA阳性（1:80，颗粒+胞浆颗粒型），抗着丝点抗体弱阳性，抗Ro-52抗体阳性；淋巴细胞亚群检测示CD19 32.28%（参考值：6%~25%），CD4 23.37%（参考值：31%~60%），T细胞52.73%（参考值：55%~84%）；凝血功能示纤维蛋白原6.6 g/L（参考值：2.0~4.0 g/L），血浆纤维蛋白（原）降解产物6.2 mg/L（参考值：0~5.0 mg/L）；心肌酶、血淀粉酶、EB病毒、ANCA、结核抗体、输血前四

项、血管炎三项及血培养均正常。起病第10天心脏彩超示冠状动脉未见扩张（左侧冠状动脉内径约2.7 cm，右侧约2.6 cm）；腹部彩超示肝稍大、脾稍大；立位腹平片未见肠梗阻样表现；肺CT示双肺透亮度不均，以左上肺明显，左下肺背段见斑片状密度增高影，边缘模糊（图1 A~B）。

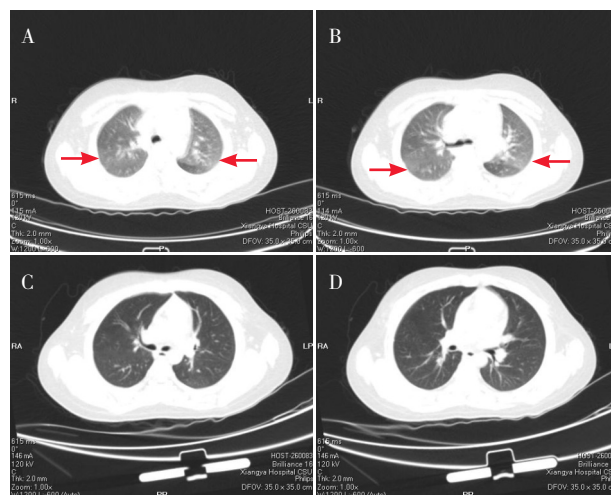


图1 肺部CT平扫成像 图A、B示治疗前双肺透亮度不均，以左上肺明显，左下肺背段可见斑片状密度增高影，边缘模糊（箭头所指）。图C、D示治疗5 d后病灶消失。

4 确诊依据

依据2017年美国心脏病学会（AHA）KD诊断标准^[1]：发热5 d以上同时具备其他5项主要临床表现中至少4项者可确诊KD，而患儿在发病10 d内经IVIG 2 g/kg治疗，静脉滴入36~48 h后发热不退[体温>38℃或给药后2~7 d再次出现发热并且至少一项症状再现（至少1项KD诊断标准）]，被称为丙球无反应型KD。该患儿系学龄期儿童，发热大于5 d，病程第3天出现全身皮疹、双侧颈部淋巴结肿大、非化脓性结膜炎、弥漫性结膜炎，第6天出现手足硬肿，病程第12天出现双手指端脱皮，第14天出现PLT明显升高。WBC、CRP明显增高，ESR明显增快，外院予以1个疗程的IVIG（2 g/kg）治疗后体温未降至正常，我院予以第2疗程的IVIG（2 g/kg）后，第2天体温降至正常。入院第2天出现咯血，肺CT提示双肺透亮度不均，有斑片状阴影。故丙球无反应型KD并肺出血诊断明确。

5 临床经过

入院后继续予以 IVIG (2 g/kg)、阿司匹林 [0.3 g/次, 一日3次, 30 mg/(kg·d)] 及还原性谷胱甘肽护肝等治疗。患儿于入院第2天晚上出现阵发性咳嗽, 较剧烈, 随后出现咯血, 共咳3次鲜血, 量不多, 无明显胸闷、气促, 心悸等不适。予以静脉注射甲基强的松龙 (intravenous injection of methylprednisolone, IVMP) [40 mg/d, 1.2 mg/(kg·d), 连用3 d], 白蛋白、维生素 K1 及止血敏等对症治疗后, 第3天晨起及午后仍有少量咯血, 第4天咯血停止, 体温降至正常, 其他 KD 症状亦明显好转。入院第5天出现双手指尖蜕皮, 治疗6 d后复查肺 CT 示未见明显异常 (图1 C~D), 7 d后复查血常规示 WBC $18.0 \times 10^9/L$, HB 105 g/L, PLT $605 \times 10^9/L$, N 60.8%; 肝功能示白蛋白 34.7 g/L, ALT 56.7 U/L, AST 53.2 U/L; CRP 7.27 mg/L; ESR 58.0 mm/h; PCT 0.157 ng/mL; 凝血功能、尿常规正常, 于入院第8天出院。

出院4周后复诊, 患儿一直无发热。复查血常规、肝功能、CRP、ESR、凝血功能及 PCT 均正常, 心脏彩超未见冠状动脉扩张。

6 讨论

KD 是以全身中小血管炎为主要病变, 如果不及及时治疗, 可能会导致各种并发症, 可累及心脏、肾脏、胃肠道、肺及神经系统等多个系统^[2]。当损伤冠状动脉, 并发冠状动脉瘤 (coronary artery aneurysms, CAAs) 时, 有导致缺血性心脏病或猝死的可能^[1], 为许多发达国家及部分发展中国家儿童获得性心脏病的最常见病因。早期予以 IVIG 治疗可以大大降低 CAL, 但仍约 10%~20% 的 KD 患者对 IVIG 治疗无反应^[3]。

丙球无反应型 KD 更易发生并发症, 除心血管并发症 CAL 外, 部分患者可出现少见的临床症状, 如神经系统、消化系统、泌尿系统、呼吸系统、骨骼肌肉系统、噬血细胞综合征等各器官系统的改变。肺部病变在 KD 中非常少见, 并不是 KD 传统诊断标准的一部分。KD 伴发肺部病变时常常仅表现为轻微和短暂的呼吸道症状如咳嗽、鼻炎或肺浸润^[4], 有明显肺部症状如肺炎、胸腔积

液、液气胸及胸膜炎等的患者少见^[5-7], 累及肺血管导致肺出血者更为罕见, 常常不被临床医师所认识, 目前鲜有报道。本文报道1例6岁女孩, 患有丙球无反应型 KD 合并肺出血, 予以2个疗程的 IVIG、甲基强的松龙及阿司匹林等治疗后, 临床疗效显著。

KD 是一种免疫功能紊乱导致的非特异性血管炎, 由于感染因素的诱发, 活化全身免疫细胞、激活多种炎症介导通路, 感染性等致病因子与动脉内皮细胞相互作用, 激活黏附分子、促炎细胞因子和血管内皮生长因子, 引起血管通透性改变, 导致动脉瘤或血栓等形成。当 KD 累及肺部时, 可由于血管炎症导致血管通透性增加, 引起出血, 但仅用血管炎不能解释其所有的肺部影像学表现, 其具体机制尚未完全明确。当以肺部症状为主要表现时往往导致诊断延迟, 这是因为在没有典型症状和体征的情况下, 临床往往难以诊断, 常采用抗生素进行治疗, 但对于抗生素治疗后仍持续发热4 d或4 d以上的患者应考虑 KD 存在的可能。Singh 等^[5]报道602例 KD 患儿仅11例 (1.8%) 存在明显的肺部症状, 而 KD 第一个症状在其他症状出现后近半月后才出现。而本例患儿先出现典型的 KD 临床症状及实验室检查, 后出现明显的肺部受累症状, 表现为咳嗽、连续2 d 咯血, 同时肺 CT 示双肺透亮度不均及斑片状阴影, 经过 IVIG、IVMP 联合治疗后肺出血症状迅速控制, 5 d 后复查肺 CT 已恢复正常, 因而 KD 并肺出血诊断明确。

KD 早期诊断和及时治疗至关重要, 最常用、有效的治疗方法是阿司匹林联合 IVIG, 在起病10 d 内予以 IVIG 治疗可显著降低 CAL 等并发症的发生, 且越早使用效果越好。因而对于符合诊断标准的 KD 应尽早开始治疗, 对于 IVIG 治疗不敏感者, 除上述常规治疗外, 可采取再次 IVIG 治疗, 即首疗程 IVIG 治疗后36 h 仍有发热 (体温 $>38.0^{\circ}\text{C}$) 者, 可使用第2疗程 IVIG 或糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 联合阿司匹林治疗^[8], 或初始治疗就予以联合治疗, 包括 GCs、英夫利昔单抗和依那西普等^[9]。本例患儿为学龄期女孩, 除了持续发热无其他高危因素, 在起病10 d 内即给予了2个疗程的 IVIG 治疗, 且同时联合应用了阿司匹林及 IVMP 等治疗, 明显降低 CAL 的发生风险, 该患儿到目前为止未发生 CAL。

以往研究不主张在KD治疗中使用GCs,甚至认为有增加心血管并发症的风险。然而,近年来的研究证实GCs通过直接作用于细胞膜的糖皮质激素受体,阻断受体活化,下调炎症介质、抑制细胞因子增长、阻碍白细胞迁移和降低毛细血管通透性从而达到缩短热程、降低CAL等并发症的风险,尤其适用于IVIG无反应型KD患者,较第2疗程IVIG能更快的抑制细胞因子水平^[10]。但关于KD中GCs的使用适应症仍存在争议,2017年AHA建议GCs可早期用于预计为IVIG无反应型KD或使用1疗程或2疗程以上IVIG无效及有患CAAs高发风险的KD患者^[1],并且指出在使用IVIG基础上早期GCs联合阿司匹林治疗有利于缓解疾病炎症状态,可降低CAAs的发生率^[1,11-12],改善预后。一些学者建议只在>2个疗程的IVIG无效的情况下使用GCs,而另一些学者则建议在第1疗程IVIG不能降低炎症的情况下使用GCs^[13]。

KD患者罕见合并肺部表现,并且常以该病的不完全形式出现,或由于其临床表现及影像学表现缺乏特异性,而且可能涉及许多其他系统,容易被误诊或漏诊。因此对所有持续发热合并呼

吸道症状的儿童应高度警惕KD合并肺部并发症。认识并及时发现这一类症状可尽早诊断、治疗,并对预防CAAs等重要并发症的发生具有重要意义,同时对减少症状出现和开始治疗前的间隔时间亦至关重要。因而认识KD并发肺部症状有助于避免延误KD诊断和防止并发症的发生,减少由此产生的不良后果,有利于早期治疗及疾病的恢复。

7 结语

KD是儿童时期常见疾病,但临床医师应该仔细监测和认识KD的少见症状,提高对丙球无反应型KD的认识,为了预防CAL等并发症的发生,我们应该早期识别丙球无反应型KD相关症状。对存在高危因素、对IVIG治疗不敏感的KD患者,除了常规治疗方法外,应尽早予以第2疗程IVIG或静脉GCs治疗,或初始治疗就予以联合治疗,以降低CAL等并发症的发生风险。对于以上治疗方案无效的患者,目前正在对多种药物进行研究,并取得了积极的结果,但仍需要进行大规模的前瞻性研究,以确定其的安全性和有效性。

[摘要] 该文报道1例因发热8d伴咯血而诊断为丙球无反应型川崎病(KD)并肺出血的患儿。患儿女,学龄期儿童,以发热、皮疹、双侧颈部淋巴结肿大、结膜充血、唇红皸裂及杨梅舌为主要临床表现,随后出现双手、足肿胀,实验室检查示WBC、PLT及C反应蛋白明显增高,血沉明显增快,肝脏酶学升高,白蛋白降低及无菌性脓尿。第1疗程静脉注射丙种球蛋白(IVIG)治疗后仍反复发热,入院第2天出现咯血,肺CT示透亮度不均,有斑片状阴影。予第2疗程的IVIG、甲基强的松龙联合阿司匹林治疗后,病情迅速缓解。KD是儿童时期一种以多系统血管炎为主要特征的发热性疾病,可累及心脏、肾脏、肺及神经系统等多个系统,临床上需要仔细监测和认识KD的少见症状,早期认识到KD的肺部并发症可避免延误诊断和防止更严重并发症的发生,并有助于早期治疗及疾病的恢复。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(6): 589-593]

[关键词] 川崎病; 丙球无反应型; 咯血; 学龄期儿童

Pyrexia and hemoptysis for eight days in a school-age child

XIAO Zhao-Hua, ZHANG Guo-Yuan, ZHENG Xiang-Rong. Department of Pediatrics, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China (Zhang G-Y, Email: 13974870175@163.com)

Abstract: A girl was diagnosed with intravenous immunoglobulin (IVIG)-resistant Kawasaki disease (KD) due to pyrexia and hemoptysis for eight days. The girl was a school-age child with major clinical manifestations of pyrexia, skin rash, enlargement of bilateral cervical lymph nodes, conjunctival hyperaemia, red and cracked lips and strawberry-like tongue, followed by swelling of both hands and feet. Laboratory examination showed significant increases in white blood cell count, platelet count, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and liver enzymes, a significant reduction in albumin, and the presence of aseptic pyuria. After the first course of IVIG treatment, the girl still had recurrent pyrexia, with hemoptysis on day 2 after admission, and lung CT showed uneven luminance and patchy shadow. The symptoms were quickly alleviated after the second course of IVIG treatment combined with methylprednisolone and aspirin treatment. KD is a febrile disease characterized by multiple systemic vasculitis in childhood and can involve various organ systems such as the heart, lungs, kidneys and the nervous system. Therefore, it is necessary to carefully

monitor and recognize the rare symptoms of KD, and early recognition of pulmonary complications of KD can avoid delay in diagnosis, prevent the development of more serious complications, and help with early treatment and disease recovery.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(6): 589-593]

Key words: Kawasaki disease; Intravenous immunoglobulin resistance; Hemoptysis; School-age child

[参 考 文 献]

- [1] McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association[J]. Circulation, 2017, 135(17): e927-e999.
- [2] Rowley AH. The complexities of the diagnosis and management of Kawasaki disease[J]. Infect Dis Clin North Am, 2015, 29(3): 525-537.
- [3] Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey[J]. J Epidemiol, 2015, 25(3): 239-245.
- [4] Umezawa T, Saji T, Matsuo N, et al. Chest x-ray findings in the acute phase of Kawasaki disease[J]. Pediatr Radiol, 1989, 20(1-2): 48-51.
- [5] Singh S, Gupta A, Jindal AK, et al. Pulmonary presentation of Kawasaki disease—a diagnostic challenge[J]. Pediatr Pulmonol, 2018, 53(1): 103-107.
- [6] Batra K, Chamarthy M, Chate RC, et al. Pulmonary vasculitis: diagnosis and endovascular therapy[J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2018, 8(3): 297-315.
- [7] Vaidya PC, Narayanan K, Suri D, et al. Pulmonary presentation of Kawasaki disease: an unusual occurrence[J]. Int J Rheum Dis, 2017, 20(12): 2227-2229.
- [8] Soriano-Ramos M, Martínez-Del Val E, Negreira Cepeda S, et al. Risk of coronary artery involvement in Kawasaki disease[J]. Arch Argent Pediatr, 2016, 114(2): 107-113.
- [9] Portman MA, Olson A, Soriano B, et al. Etanercept as adjunctive treatment for acute Kawasaki disease: study design and rationale[J]. Am Heart J, 2011, 161(3): 494-499.
- [10] Saneemehri S, Baker K, So TY. Overview of pharmacological treatment options for pediatric patients with refractory Kawasaki disease[J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2015, 20(3): 163-177.
- [11] Kobayashi T, Kobayashi T, Morikawa A, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin combined with prednisolone following resistance to initial intravenous immunoglobulin treatment of acute Kawasaki disease[J]. J Pediatr, 2013, 163(2): 521-526.
- [12] Dimitriades VR, Brown AG, Gedalia A. Kawasaki disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management[J]. Curr Rheumatol Rep, 2014, 16(6): 423.
- [13] Galeotti C, Bayry J, Kone-Paut I, et al. Kawasaki disease: aetiopathogenesis and therapeutic utility of intravenous immunoglobulin[J]. Autoimmun Rev, 2010, 9(6): 441-448.

(本文编辑: 王颖)