

论著·临床研究

54例儿童克罗恩病肠外表现和肠道并发症分析

唐晓艳¹ 李正红¹ 董梅¹ 钱家鸣²

(中国医学科学院北京协和医院 1. 儿科; 2. 消化内科, 北京 100730)

[摘要] **目的** 总结克罗恩病(CD)患儿的肠外表现和肠道并发症, 以期为儿科医师更全面地认识儿童CD提供帮助。**方法** 收集2008年1月至2018年12月期间诊断为CD的54例患儿的临床资料, 依据病变部位可分为回结肠型30例, 回肠型18例, 结肠型6例, 回顾性分析患儿的肠外表现及肠道并发症。**结果** 54例CD患儿中, 诊断时年龄为 14.5 ± 2.7 岁, 自起病至明确诊断的中位病程为20(1~36)个月。24例CD患儿(44%)有肠外表现, 以生长迟缓(11例, 20%)和口腔黏膜溃疡(10例, 19%)最为常见, 其次为关节炎(2例, 4%), 结节性红斑(2例, 4%), 胆囊炎(2例, 4%)。回肠型、结肠型及回结肠型患儿之间肠外表现发生率比较差异无统计学意义($P=0.792$)。肠道病变相关的并发症最常见为肛瘘或肛周脓肿(13例, 24%), 其次为肠痿(5例, 9%)和肠梗阻(4例, 7%)。回肠型、结肠型及回结肠型患儿之间肠道并发症发生率比较差异有统计学意义($P=0.041$), 且结肠型病例中未见到有患儿合并肠道并发症。**结论** 儿童CD肠外表现及肠道并发症较为多见, 需提高对儿童CD肠外表现及肠道并发症的认识, 加强系统管理, 疑诊CD时重视肛周检查。结肠型CD患儿可能病情较缓和, 更少发生肠道并发症。 [中国当代儿科杂志, 2020, 22(5): 478-481]

[关键词] 克罗恩病; 肠外表现; 并发症; 儿童

Extraintestinal manifestations and intestinal complications in children with Crohn's disease: an analysis of 54 cases

TANG Xiao-Yan, LI Zheng-Hong, DONG Mei, QIAN Jia-Ming. Department of Pediatrics, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China (Li Z-H, Email: worldlizhengh@outlook.com)

Abstract: Objective To summarize the extraintestinal manifestations and intestinal complications in children with Crohn's disease (CD). **Methods** The clinical data of 54 children who were diagnosed with CD in Peking Union Medical College Hospital from January 2008 to December 2018 were collected for retrospective analysis of extraintestinal manifestations and intestinal complications. According to the location of the lesion, the children were divided into ileocolonic group (30 cases), colonic group (6 cases), and ileal group (18 cases). **Results** In the 54 children, the mean age at diagnosis was 14.5 ± 2.7 years, and the median duration from disease onset to definite diagnosis was 20 months (range: 1-36 months). Twenty-four patients (44%) had extraintestinal manifestations, with the two most common manifestations being growth retardation (11 cases, 20%) and oral mucosal ulcer (10 cases, 19%), followed by arthritis (2 cases, 4%), erythema nodosum (2 cases, 4%), and cholecystitis (2 cases, 4%). There were no significant differences in the incidence of extraintestinal manifestations among the three groups ($P=0.792$). The most common intestinal complications were anal fistula/perianal abscess (13 cases, 24%), followed by intestinal fistula (5 cases, 9%) and intestinal obstruction (4 cases, 7%). There was a significant difference in the incidence of intestinal complications among the three groups ($P=0.0406$). No intestinal complications were reported in the colonic group. **Conclusions** Extraintestinal manifestations and intestinal complications are common in children with CD. Perianal examinations should be performed in children with suspected CD. Intestinal complications are less common in children with colonic CD, which may be associated with relatively mild disease condition. [Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(5): 478-481]

Key words: Crohn's disease; Extraintestinal manifestation; Complication; Child

[收稿日期] 2019-12-02; [接受日期] 2020-04-20

[作者简介] 唐晓艳, 女, 博士研究生, 主治医师。

[通信作者] 李正红, 女, 主任医师。Email: worldlizhengh@outlook.com。

近年来患炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 的儿童日益增加, 文献报告 20 岁以下的 IBD 患者约占新患病人群的 15%~25%。成人患者中多达 50% 至少具有一种肠外表现 (extraintestinal manifestations, EIMs), 部分 EIMs 可能在原发病诊断之前出现^[1]。国外文献报道儿童 IBD 的 EIMs 比例更高, 其中克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 较溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 更易伴随 EIMs^[2-3], 国内相关报道不多。本文总结近 10 年我院住院的 CD 患儿的 EIMs 及肠道病变相关的并发症, 以提高国内儿科医师对 CD 的认识, 为全面识别儿童 CD 提供经验。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2008 年 1 月至 2018 年 12 月在我院住院的 18 岁以下 CD 患儿 54 例为研究对象, 其中男 42 例 (78%), 女 12 例 (22%), 男女比例为 3.5:1。诊断时平均年龄为 14.5 ± 2.7 岁, 中位病程为 20 (1~36) 个月。所有研究对象均符合《儿童炎症性肠病诊断规范共识意见》的诊断标准^[4]。本研究为回顾性研究, 并由北京协和医院伦理委员会审核通过。

1.2 研究方法

收集所有患儿住院期间的临床资料, 包括性别、发病年龄、诊断 CD 时年龄等。临床表现包括肠内表现及 EIMs。肠道病变相关的并发症包括肠梗阻、肠穿孔、肠瘘和肛周疾病等, 除具有临床症状外, 均经影像学证实。按照蒙特利尔分型^[5]记录诊断时 CD 的受累部位。

监测诊断时及随访过程中的 EIMs, 主要包括^[6]:

(1) 皮肤病变由皮肤专科医生诊断, 包括结节性红斑、坏疽性脓皮病和非特异性皮疹。(2) 眼部病变包括虹膜睫状体炎、结膜炎等, 均经眼科医生确诊。(3) 关节病变包括关节红肿热痛等症状, 临床检查和/或 X 线证实有关节病变; 强直性脊柱炎和骶髂关节炎的诊断除典型症状、临床检查外, 还包括影像学证据。(4) 口腔黏膜溃疡。(5) 胆道表现如硬化性胆管炎等, 需经超声检查证实。(6) 生长迟缓^[7], 即首次诊断或随访过程中年龄别身高/身长 < 均数 -2 SD, 定义为生长迟缓。

1.3 统计学分析

应用 SAS 9.4 统计软件对数据进行统计学分析。计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间的比较采用两样本 *t* 检验。计数资料以构成比 (%) 表示, 多组间的比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现

54 例患儿中, 临床表现为腹痛 34 例 (63%), 腹泻 16 例 (30%), 消化道出血 4 例 (7%), 其中 2 例为黑便, 另 2 例为暗红色血便。病变部位按照蒙特利尔分型可分为回结肠型 30 例, 回肠型 18 例, 结肠型 6 例, 回结肠型为最常见的类型。

2.2 肠外表现

54 例患儿中, 24 例 (44%) CD 患儿有 EIMs, 其中生长迟缓 11 例 (20%), 口腔黏膜溃疡 10 例 (19%), 关节炎 2 例 (4%), 结节性红斑 2 例 (4%), 胆囊炎 2 例 (4%)。3 例患儿同时具有两种 EIMs。回肠型、结肠型及回结肠型患儿之间 EIMs 发生率比较差异无统计学意义 ($P = 0.792$) (表 1)。11 例生长迟缓患儿均于 CD 诊断时明确诊断, 生长迟缓患儿的平均发病年龄为 10.5 ± 2.3 岁, 非生长迟缓患儿的平均发病年龄为 13.8 ± 1.3 岁, 生长迟缓患儿的发病年龄小于非生长迟缓患儿 ($t = 9.53, P < 0.01$)。CD 患儿的其他 EIMs, 包括口腔黏膜溃疡、关节炎、结节性红斑均发生于 CD 活动期, 2 例胆囊炎发生于非急性活动期。

表 1 CD 患儿临床类型与 EIMs (例)

临床类型	<i>n</i>	口腔 溃疡	结节性 红斑	关节炎	胆囊炎	生长 迟缓	总计
回肠型	18	3	1	1	0	4	9
结肠型	6	1	1	0	0	0	2
回结肠型	30	6	0	1	2	7	16
总计	54	10	2	2	2	11	27

注: 3 例患儿同时具有两种 EIMs。

2.3 肠道并发症

54 例患儿中, 22 例 (41%) CD 患儿发生肠道病变相关并发症, 最主要的表现为肛瘘或肛周

脓肿 13 例 (24%)，肠痿 5 例 (9%)，肠梗阻 4 例 (7%)。肠痿主要为小肠痿，3 例发生于回肠型患儿，2 例发生于回结肠型患儿。肠道并发症主要集中在回肠型和回结肠型病例，结肠型病例中未见到有患儿合并肠道并发症。回肠型、结肠型及回结肠型患儿之间肠道并发症发生率比较差异有统计学意义 ($P=0.041$)。见表 2。

表 2 CD 患儿临床类型与肠道并发症 (例)

临床类型	n	肛痿 / 肛周脓肿	肠痿	肠梗阻	总计
回肠型	18	4	3	3	10
结肠型	6	0	0	0	0
回结肠型	30	9	2	1	12
总计	54	13	5	4	22

3 讨论

CD 为一种原因未明的慢性肠道炎症性疾病，儿童期起病的 CD 病程冗长，关于儿童 EIMs 的评估资料较为缺乏。国外有文献报道儿童 CD 的 EIMs 较成人更为常见^[8-11]，肠道病变相关并发症可严重影响儿童生长发育及生活质量，给儿童消化医师带来了很大的挑战，早期识别复杂的 EIMs 及肠道并发症具有重要意义^[8]。

儿童 CD 的 EIMs 可累及多个系统^[6]，如消化系统、泌尿生殖系统、呼吸系统、心血管系统、皮肤、眼部等。部分 EIMs 如深静脉血栓等严重影响患儿的生活质量，且因性别、年龄不同而表现各有差异。从发病机制分析，CD 的 EIMs 可分为特异性、反应性和治疗相关的 EIMs 等^[12]。亦有学者将 CD 的 EIMs 分为 3 类：(1) 与疾病活动度相关的表现，如结节性红斑、口腔溃疡；(2) 与疾病活动度不相关的表现，如脊柱关节病；(3) 可能与疾病活动度相关，如硬化性胆管炎等。本研究中病例的结节性红斑、口腔溃疡均见于儿童 CD 活动期，与文献研究结果较为一致。但仍需积累更多的病例资料，比较在疾病不同时期 EIMs 是否存在统计学差异。

目前关于 CD 的 EIMs 定义国际上尚不统一，这也是不同文献报道 EIMs 发生率不一的重要原因。如将贫血、骨质疏松或缺乏等均纳入统计，儿童 EIMs 发生率可达 100%，失去了临床指导意义^[8]。

目前最经典的 CD 的 EIMs 分类为 4 大系统：关节、皮肤、胆道和眼部表现^[9]，本研究依然沿用此分类方法。本研究中 54 例患儿纳入研究，24 例具有 EIMs，以生长迟缓和口腔黏膜溃疡为最主要表现。生长迟缓为儿童 CD 的特征性 EIMs，本研究中生长迟缓 CD 患儿的发病年龄显著低于非生长迟缓 CD 患儿，提示发病年龄越小的 CD 患儿越容易合并生长迟缓。国内研究也显示发病年龄 <6 岁是 IBD 患儿生长迟缓的独立危险因素^[8]。综上可见发病年龄是对 CD 患儿生长发育产生影响的重要因素。儿科消化医师应重视 CD 患儿在儿童期身高、体重的监测及青春期发育情况的评价。本研究中儿童生长迟缓比例相对其他研究偏少，考虑跟本研究中患儿发病年龄相对偏大，样本量较少有关。

轻度关节疼痛和关节炎是 CD 及 IBD 较常见的 EIMs，文献中根据与 IBD 的相关性，将周围关节病分为两型：一种常以膝、踝、肩、腕关节受累为主，关节累及数目少，呈不对称性，与 IBD 活动有关；另一种以对称性小关节受累为主，侵犯多个关节，与 IBD 活动关系不密切，仅反映其慢性病程^[1]。本研究中关节受累主要以大关节受累为主，1 例为 14 岁男性，另 1 例为 17 岁男性，病程分别为 14 个月及 3 个月，主要受累膝关节和踝关节，均发生于疾病活动期，随着病情稳定，关节症状好转。

肠道病变并发症方面本组病例中肛痿 / 肛周脓肿发生率为 24%，韩国报道肛周脓肿和肛痿在儿童 CD 病例中的发生率约为 50.7%^[13]，而西方国家 Müller 等^[14]报道发生率为 14.5%。是否存在基因背景差异仍在进一步研究中^[12]，需重视肛周病变的检查。肠道病变其他并发症还包括肠痿、肠梗阻。本研究数据显示，肠道相关并发症主要集中在回肠型和回结肠型患儿，而结肠型患儿未见。目前印度学者的研究中比较结肠型 CD 肠道病变并发症较回肠 / 回结肠型偏低^[15]，提出结肠型 CD 可能更为温和，更少发生肠道并发症。与本研究结果较为一致。但 CD 病变部位与疾病行为的关系仍需进一步研究。

本研究为单中心研究，病例数仍较少，可能存在选择偏倚。且本研究为回顾性研究，可能由于临床医生对于儿童 CD 的 EIMs 认识不足而漏诊一些非特异性 EIMs，如皮疹、黏膜炎等，未来仍

需多中心的前瞻性研究积累更多的临床资料以更全面认识儿童CD。儿童CD的诊断需要结合临床表现、影像学及病理表现综合进行诊断及鉴别诊断,同时应关注疑诊CD患儿是否合并生长迟缓、口腔溃疡、皮疹、关节炎等。只有儿科医师能够早期全面识别儿童CD的临床表现、EIMs及肠道并发症,才能有效地早期诊断儿童CD并对其进行全面系统化治疗。

[参 考 文 献]

- [1] Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(3): 239-254.
- [2] Jang HJ, Kang B, Choe BH. The difference in extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease for children and adults[J]. *Transl Pediatr*, 2019, 8(1): 4-15.
- [3] Kim BJ, Song SM, Kim KM, et al. Characteristics and trends in the incidence of inflammatory bowel disease in Korean children: a single-center experience[J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(7): 1989-1995.
- [4] 中华医学会儿科学分会消化学组儿童炎症性肠病协作组. 儿童炎症性肠病诊断规范共识意见 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2010, 25(4): 263-265.
- [5] Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications[J]. *Gut*, 2006, 55(6): 749-753.
- [6] 钱家鸣, 吕红, 李巍, 等. 克罗恩病的肠外表现和并发症 [J]. *中华消化杂志*, 2004, 24(7): 395-398.
- [7] 单承颜, 张清清, 肖园, 等. 儿童炎症性肠病肠外表现发生率及危险因素 [J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(9): 694-699.
- [8] Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory bowel disease in children and adolescents[J]. *JAMA Pediatr*, 2015, 169(11): 1053-1060.
- [9] Greuter T, Bertoldo F, Rechner R, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease: prevalence, presentation, and anti-TNF treatment[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 65(2): 200-206.
- [10] Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2017, 26(6): 349-355.
- [11] Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, et al. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss inflammatory bowel disease cohort[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(8): 1794-1800.
- [12] Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease - epidemiology, genetics, and pathogenesis[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 13(4): 307-317.
- [13] Lee YA, Chun P, Hwang EH, et al. Clinical features and extraintestinal manifestations of Crohn disease in children[J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2016, 19(4): 236-242.
- [14] Müller KE, Lakatos PL, Arató A, et al. Incidence, Paris classification, and follow-up in a nationwide incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 57(5): 576-582.
- [15] Arora U, Kedia S, Garg P, et al. Colonic Crohn's disease is associated with less aggressive disease course than ileal or ileocolonic disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(6): 1592-1599.

(本文编辑: 万静)