

· 临床经验 ·

6 个月以下婴儿川崎病 4 例报告

赵武¹, 李奋², 陈兰举¹, 戴柯²

(1. 蚌埠医学院第一附属医院儿内科, 安徽 蚌埠 233003; 2. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心心内科, 上海 200127)

[中图分类号] R593 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2009)05-0401-03

川崎病(KD)是一种病因不明的急性自限性血管炎,冠状动脉(简称冠脉)病变(coronary artery lesions, CALs)为其最严重的并发症。KD 最常发生于 6 个月至 5 岁小儿^[1,2], 6 个月以下婴儿发病率低(9.8%~16.7%)^[3,4]。国内 6 个月以下婴儿 KD 报道少见,蚌埠医学院第一附属医院儿内科于 2006 年 10 月至 2007 年 8 月以 2004 年美国心脏病协会 KD 指南为依据对≤6 个月发热患儿进行筛查,诊治 6 个月以下婴儿 KD 4 例,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

4 例中男 3 例,女 1 例,年龄 50 d 至 5 个月(中位年龄 2.5 个月),体表面积(BSA)0.24~0.35 m²(中位 BSA 0.28 m²),起病至入院时热程 3~16 d(中位时间 12 d)。

1.2 诊断标准

1.2.1 ≤6 个月婴儿 KD 诊断标准 不明原因发热≥7 d,有系统性炎症的证据,如红细胞沉降率(ESR)≥40 mm/h 和/或 C-反应蛋白(CRP)≥30 mg/L,即使缺乏 KD 临床主要特征,如辅助实验室指标:白蛋白(ALB)≤30 g/L,同年龄段贫血、丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高、病程 7 d 后血小板(PLT)≥450×10⁹/L、血白细胞(WBC)≥15×10⁹/L、尿 WBC≥10 个/HP,≥3 条或虽<3 条但超声心动图检查阳性,均可诊断为 KD^[5]。

1.2.2 CALs 诊断标准^[6] 冠脉扩张:BSA<0.5 m²者,冠脉内径≥2.5 mm;冠脉瘤:内径 4.0~8.0 mm;巨大冠脉瘤:内径≥8.0 mm。

1.3 治疗

静脉丙种球蛋白(IVIG)单剂量 2 g/kg 静脉滴

注^[5]。阿司匹林(ASA) 每日 30~50 mg/kg,分 3 次口服,热退后减至每日 3~5 mg/kg,每天 1 次口服。无冠脉异常者,起病后 3 个月停服 ASA;有冠脉异常者,连续服用 ASA 直至冠脉恢复正常^[7]。PLT 升高患儿口服潘生丁每日 3~5 mg/kg。

1.4 IVIG 疗效判断

①IVIG 治疗有反应:IVIG 输注后 48 h 内退热,且连续 7 d 无再次发热伴症状改善。②IVIG 治疗无反应:IVIG 输注后 48 h 口温或肛温仍>38℃,或给药后 2~7 d 内再次发热^[8,9]。

1.5 随访

出院后 1,3,6,12 月随访超声心动图,此后无 CALs 者每年随访 1 次,有 CALs 者每 6 个月随访 1 次。

2 结果

2.1 临床特点

4 例 KD 均为不完全/不典型 KD,起病至确诊时间 11~19 d(中位时间 13 d),入院至确诊时间 2~9 d(中位时间 2.5 d)。4 例均有心血管损害,其中冠脉扩张 3 例(左冠脉主干扩张 2 例,右冠脉扩张 1 例),二尖瓣轻度反流和心包积液 1 例,心肌损害 2 例,心力衰竭 1 例,高脂血症 4 例。非心脏表现:支气管肺炎 3 例,支气管炎 1 例,贫血 4 例,腹泻病 2 例,肝功能损害 3 例,无菌性脑膜炎 2 例,肾功能损害 1 例。

2.2 实验室检查

ESR、CRP、血常规、尿 WBC、肝肾功能电解质测定见表 1。血脂检查 4 例(参见日本循环器学会小儿高脂血症诊断标准^[7]),高密度脂蛋白胆固醇<40 mg/dL 4 例,甘油三酯>140 mg/dL 3 例。血

[收稿日期]2008-08-25;[修回日期]2008-10-10
[作者简介]赵武,男,博士研究生,副主任医师。主攻方向:小儿心血管疾病。现在上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心心内科,博士在读。

普通培养及 L 型培养 2 例均无菌生长。脑脊液检查 2 例,WBC 分别为 $17 \times 10^6/\text{L}$ 和 $9 \times 10^6/\text{L}$,涂片未查见细菌,培养无菌生长。肌酸激酶同工酶检查 3 例,升高 1 例。心肌肌钙蛋白 I 检查 3 例,升高 1 例。

2.3 辅助检查

超声心动图检查 4 例,冠脉扩张 3 例(表 2)。胸部 X 线检查 3 例,两肺纹理增多增粗 2 例,右下肺纹理增粗 1 例,肺野透亮度增强 1 例。心电图检查 1 例(窦性心动过速),脑电图检查 1 例(正常范围),头颅 CT 检查 1 例(右额叶片状低密度影)。

表 1 实验室检查结果

病例	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)	血常规					尿白细胞 (个/HP)	肝、肾功能,电解质				
			WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	N (%)	HGB (g/L)	HCT	PLT ($\times 10^9/\text{L}$)		ALT (U/L)	AST (U/L)	ALB (g/L)	BUN (mmol/L)	Na ⁺ (mmol/L)
1	53	64.4	17.0	54.3	78	0.28	481	—	226	143	39.5	16.3	138
2	72	12.4	16.7	69.8	64	0.20	1266	—	44	48	37.6	2.1	142
3	25	74.7	29.7	59.3	79	0.26	725	5	205	180	32.3	2.5	140
4	85	164.7	41.4	80.4	66	0.24	239	15	115	118	26.6	5.7	142

注:AST 天门冬氨酸氨基转移酶,BUN 尿素氮,HCT 红细胞压积,HGB 血红蛋白,N 中性粒细胞百分比,— 未检测。

表 2 超声心动图结果

病例	年龄 (月)	体重 (kg)	体表面积 (m ²)	左冠脉主 干(mm)	左前降支 (mm)	左旋支 (mm)	右冠脉 (mm)	主动脉根 部(mm)	瓣膜反流	心包积液
1	1.7	5	0.28	2.90	—	—	2.20	12.00	无	无
2	5	7	0.35	2.70	1.80	1.60	2.20	12.00	无	无
3	3	5	0.28	2.41	1.43	2.20	2.61	13.00	二尖瓣轻度反流	左室后壁脏壁层心包分离 3 mm
4	2	4	0.24	1.90	1.60	1.70	2.10	12.20	无	无

“—”表示未检测

2.4 治疗结果

起病后 11 ~ 19 d(中位时间 13 d)、入院后 2 ~ 9 d(中位时间 3 d)输注 IVIG,IVIG 输注后 13 ~ 48 h(中位时间 20 h)体温降至正常,症状改善,无 IVIG 治疗无反应病例。

2.5 随访结果

随访终点为 2008 年 6 月,共随访 10 ~ 20 个月(中位时间 14 个月),3 例冠脉扩张患儿冠脉内径恢复正常,病例 3 二尖瓣反流和心包积液消失,无死亡病例和再发病例。

3 讨论

本组 4 例均为不完全/不典型 KD,与文献报道 6 个月以下婴儿 KD 更易表现不完全一致^[3,4]。1 例病程早期有一过性皮疹,入院体检发现肛周环形脱皮而想到不完全 KD,1 例仅有口唇干红,余 2 例无 KD 任何主要特征,病例 2 以无菌性脑膜炎为首发表现,这提示我们对 6 个月以下婴儿 KD 的诊断不能过分拘泥于典型 KD 诊断标准。Chang 等^[4]报道 ≤ 6 个月婴儿 KD,CALs 发生率高,以冠脉扩张最常见,其次为冠脉瘤,且心肌损害、瓣膜(二尖瓣/三尖瓣)反流和心包积液发生率明显增高。本组 4 例

KD 心血管损害主要表现为冠脉扩张和高脂血症,其次是心肌损害、二尖瓣反流和心包积液。病例 4 以发热 14 d 入院,ESR、CRP 明显增高,辅助实验室指标 6 项中具备 5 项,虽然无 KD 任何主要特征和 CALs,但是按照 2004 年美国心脏病协会不完全 KD 诊断标准可诊断为不完全 KD。 ≤ 6 个月婴儿 KD 血脂变化报道罕见,有报道称,6 个月以下 KD 甘油三酯浓度显著高于 6 个月以上组^[4]。本组 4 例均有高脂血症,表现为高密度脂蛋白胆固醇降低和甘油三酯升高。高脂血症是 KD 心血管病变的有害风险预测因子,可引起动脉硬化并可能进展为成人动脉粥样硬化^[7]。因此,对有高脂血症的 KD 患儿应加强长期随访。本组 4 例 KD 非心脏表现多样化,以呼吸系统、消化系统和血液系统损害最常见,其次为神经系统和泌尿系统损害,与林瑶等^[3]报道 ≤ 6 个月婴儿 KD 非心脏表现尤其以呼吸道和消化道症状多见一致。非心脏表现的多样性可能是 6 个月以下婴儿 KD 易被误诊的原因,这提示我们在临床上处理这一年龄段发热时间较长的患儿时,不能仅仅局限于局部表现。

KD 延迟诊断(病程 > 10 d)的发生率为 16.4%^[4,10,11]。Chang 等^[4]报道,6 个月以下婴儿 KD 延迟诊断和 IVIG 延迟治疗(病程 > 10 d)常见,

且 CALs 发生率明显高于 6 个月以上患儿。KD 延迟诊断的独立预测因子包括年龄 ≤ 6 个月、表现不完全、住址距医疗中心较远和入院前当地医院诊断错误^[10,11]。本组 4 例 KD 均系延迟诊断,3 例合并冠脉扩张,分析原因主要与本组 KD 表现不完全/不典型、年龄 < 6 个月以及入院前当地医院诊断错误有关。病例 1 入院后误诊为重症肺炎,多脏器损害,抗感染治疗无效,于入院后 9 d 诊断为 KD。 ≤ 6 个月 KD 发病率低,表现往往不完全/不典型,甚至完全缺乏 KD 临床主要特征,这使得 6 个月以下婴儿 KD 的早期诊断和及时治疗非常富于挑战性。虽然 KD 的诊断目前尚无特异性的实验室指标,但 KD 急性期血常规常常有 WBC 增高、同年龄段贫血、病程 7 d 后 PLT 升高的特点^[5]。因此,对 6 个月以下婴儿不明原因的较长时间发热,不论有无 KD 主要特征,如有上述血常规特点,均应考虑 KD 的可能,尽可能减少延迟诊断,降低 CALs 的发生率。

大剂量 IVIG 联合 ASA 可有效缓解 KD 炎症,降低 CALs 的发生率,但仍有 10% ~ 20% 的病例对 IVIG 初治无反应,且发生 CALs 的危险性增加^[12]。Kobayashi 等^[12]建立了 KD IVIG 初治无反应的预测评分系统:血钠 ≤ 133 mmol/L(2 分),IVIG 治疗时间在病程 4 d 内(2 分),AST ≥ 100 U/L(2 分),血中性粒细胞 $\geq 80\%$ (2 分),CRP ≥ 100 mg/L(1 分),年龄 ≤ 12 月(1 分),PLT $\leq 300 \times 10^9$ /L(1 分)。总分 11 分,划分为 < 3 分(低危人群)、4 分~(高危人群)和 7 分~(极高危人群),3 组人群 IVIG 初治无反应的发生率分别为 5%,43% 和 75%。按此预测评分系统,本组 4 例中 3 例为低危,1 例(病例 4)为高危。4 例患儿对 IVIG 初治反应好,且随访中 3 例冠脉扩张患儿冠脉内径恢复正常,无死亡和再发病例。尽管有报道 ≤ 6 个月婴儿 KD 预后相对不良^[4],但本组资料显示 6 个月以下婴儿 KD 近期预后好,可能与本组资料中 ≤ 3 个月婴儿多(3 例)有关,因为有研究表明,3 个月以下小婴儿 KD 预后良好^[13]。6 个月以下婴儿 KD 中远期预后有待进一步随访和更多病例的研究。

[参 考 文 献]

[1] 赵飏,钱娟,王莹,陈树宝. 非典型川崎病的诊断(附 29 例分析)[J]. 中国当代儿科杂志,2004,6(5):429-431.

[2] Moreno N, Méndez-Echevarría A, de Inocencio J, Del Castillo F, Baquero-Artigao F, García-Miguel MJ, et al. Coronary involvement in infants with Kawasaki disease treated with intravenous gamma-globulin[J]. *Pediatr Cardiol*, 2008, 29(1): 31-35.

[3] 林瑶,杜忠东,杜军保,赵地,刘冲,郭慧琳. 6 个月以下婴儿川崎病 138 例临床分析[J]. 中华儿科杂志,2008,46(5):382-383.

[4] Chang FY, Hwang B, Chen SJ, Lee PC, Meng CC, Lu JH. Characteristics of Kawasaki disease in infants younger than six months of age[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, 25(3): 241-244.

[5] Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease[J]. *Circulation*, 2004, 110(17): 2747-2771.

[6] Nakano H, Ueda K, Saito A, Nojima K. Repeated quantitative angiograms in coronary arterial aneurysm in Kawasaki disease[J]. *Am J Cardiol*, 1985, 56(13): 846-851.

[7] Japanese Circulation Society Joint Research Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease[J]. *Pediatr Int*, 2005, 47(6): 711-732.

[8] Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in kawasaki disease[J]. *Pediatrics*, 2000, 105(6):1-4.

[9] Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids[J]. *J Pediatr*, 1996, 128(1): 146-149.

[10] Minich LL, Sleeper LA, Atz AM, McCrindle BW, Lu M, Colan SD, et al. Delayed diagnosis of Kawasaki disease: what are the risk factors? [J]. *Pediatrics*, 2007, 120(6): e1434-e1440.

[11] Wilder MS, Palinkas LA, Kao AS, Bastian JF, Turner CL, Burns JC. Delayed diagnosis by physicians contributes to the development of coronary artery aneurysms in children with Kawasaki syndrome[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26(3): 256-260.

[12] Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease[J]. *Circulation*, 2006, 113(22): 2606-2612.

[13] Chuang CH, Hsiao MH, Chiu CH, Huang YC, Lin TY. Kawasaki disease in infants three months of age or younger[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2006, 39(5): 387-391.

(本文编辑:吉耕中)