

川崎病合并巨噬细胞活化综合征1例并文献复习

张淑红, 张兰华, 刘旸旸

山东大学附属威海市立医院儿科, 山东 威海

收稿日期: 2024年7月29日; 录用日期: 2024年8月21日; 发布日期: 2024年8月30日

摘要

目的: 总结1例川崎病合并巨噬细胞活化综合征患儿的临床特点及诊疗经过, 提高对该疾病的认识。方法: 回顾性分析2023年1月山东大学附属威海市立医院儿科收治的1例川崎病合并巨噬细胞活化综合征患儿的临床特点及诊疗经过, 并进行相关文献复习。结果: 患儿以发热、皮疹及结膜充血为突出表现, 在诊断为川崎病后使用静注人免疫球蛋白、阿司匹林治疗, 仍高热。加用糖皮质激素后体温降至正常, 结合相关检查, 诊断KD合并MAS。结论: 对于川崎病患儿, 若伴有三系减少或静注人免疫球蛋白治疗无效时, 应考虑是否合并MAS, 及时加用糖皮质激素, 降低死亡率。

关键词

川崎病, 儿童, 巨噬细胞活化综合征

One Case of Kawasaki Disease Complicated with Macrophage Activation Syndrome and Literature Review

Shuhong Zhang, Lanhua Zhang, Yini Liu

Department of Pediatrics, Weihai Municipal Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Weihai Shandong

Received: Jul. 29th, 2024; accepted: Aug. 21st, 2024; published: Aug. 30th, 2024

Abstract

Objective: To summarize the clinical characteristics and treatment outcome of 1 cases of Kawasaki disease complicated by macrophage activation syndrome so as to improve clinician's awareness of

文章引用: 张淑红, 张兰华, 刘旸旸. 川崎病合并巨噬细胞活化综合征 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2024, 14(9): 54-57. DOI: 10.12677/acm.2024.1492427

the disease. **Methods:** Retrospective analysis of the clinical characteristics and diagnosis and treatment process of a child with Kawasaki disease complicated with macrophage activation syndrome admitted to the pediatrics department of Weihai Municipal Hospital affiliated with Shandong University in January 2023, and relevant literature review. **Results:** The child presented with prominent symptoms of fever, rash, and conjunctival congestion. After diagnosis of Kawasaki disease, intravenous immunoglobulin and aspirin were used for treatment, but the fever persisted. After adding glucocorticoids, the body temperature returned to normal, and combined with relevant examinations, KD was diagnosed with MAS. **Conclusions:** For children with Kawasaki disease, if there is a reduction in the three lineages or if intravenous immunoglobulin therapy is ineffective, consideration should be given to whether to combine MAS and timely use of glucocorticoids to reduce mortality.

Keywords

Kawasaki Disease, Children, Macrophage Activation Syndrome

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

川崎病(Kawasaki disease, KD), 又称皮肤黏膜淋巴结综合征, 是一类免疫介导的, 主要累及冠状动脉的中小血管炎, 多见于5岁以下儿童。巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS)是一种可危及生命的高炎症状态, 属于继发性嗜血细胞综合征谱系, 可并发于多种风湿及免疫性疾病, 如系统性红斑狼疮(SLE)、幼年特发性关节炎全身型(SO-JIA)、川崎病(KD)及幼年皮炎等[1]。近年来, 此类报道逐渐增多, 现将2023年我科收治的1例川崎病合并巨噬细胞活化综合征的病例进行如下报道, 以提高临床医师对MSA的警惕及认识。

2. 临床资料

患儿女, 2岁5月。因“发热2天”以“发热待诊: 川崎病?”收入儿科。入院查体: T39.2℃, P140次/分, R30次/分, W14.5 kg, 精神一般, 颈部可触及肿大淋巴结, 约2 cm × 1 cm, 无触痛, 活动度好。结膜充血, 口唇殷红, 无皲裂, 咽部充血, 扁桃体I度肿大, 未见脓栓。双肺呼吸音粗, 未闻及啰音。心音有力, 律齐。腹软, 肝肋下4 cm, 质硬, 无压痛, 脾肋下2 cm, 质硬, 无压痛。病理征阴性。双手掌散在红色斑疹, 压之褪色, 指端硬性水肿。实验室检查: 血常规: WBC $1.93 \times 10^9/L$, N 1.08, L 0.59, RBC $3.95 \times 10^{12}/L$, HGB 112 g/L, PLT $100 \times 10^9/L$ 。CRP 19.39 mg/L。肝功、肾功均正常。电解质: 血钠 126.9 mmol/L、血钾 3.28 mmol/L、氯 93.4 mmol/L、二氧化碳结合力 20 mmol/L、乳酸脱氢酶(LDH) 283.3 U/L。甘油三酯(TG) 3.08 (0~2.3) mmol/L。铁蛋白 260.4 (30~400) ng/ml。血沉: 57 mm/h。凝血功能: 凝血酶原时间 15.8 s, 凝血酶原活动度 60%, 国际标准化比值 1.32, 纤维蛋白原 3.55 g/L, 活化部分凝血活酶时间 38.4 s。乙肝全套无异常。传染病标志物抗体阴性, EB病毒抗体四项及EB病毒PCR正常。神经元特异性烯醇化酶(NSE)正常。血培养阴性。心脏彩超示: 主动脉根部内径 13 mm, 右冠状动脉主干内径轻度扩张, 内径 2.2 mm; 左冠状动脉主干内径 2.0 mm, 未见明显扩张。左心收缩功能测定值 EF: 63%。结论: 右冠状动脉轻度扩张。腹部彩超示肝脾肿大。根据临床特点及辅助检查, 诊断: 川崎病。当天给予静注人免疫球蛋白 2 g/kg 静滴、阿司匹林口服。入院第3天患儿仍高热不退, 出现精神差、皮疹增多表现, 动态监测血象三系呈下降趋势(N0.98、HGB88、PLT82), 外周血细胞形态示异淋 5%, C-反应蛋白升高(90.58 mg/L),

需警惕嗜血细胞综合征, 治疗上加用阿昔洛韦抗病毒、美罗培南抗感染, 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 20 mg q12h 静滴 6 d。进一步行骨髓穿刺术检查, 细胞学检查提示骨髓增生明显活跃, 外周三系减低, 感染相关。可溶性 CD25/IL-2R α 示 12699.99 pg/ml (参考区间: 458~1997)。NK 细胞活性因应用人免疫球蛋白, 干扰检测结果, 故不检测。最终诊断川崎病合并巨噬细胞活化综合征。在使用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠后第 2 天, 患儿体温降至正常, 明确诊断后参照 HLH-1994 方案, 应用 8 周地塞米松诱导治疗, 停用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠, 改为醋酸地塞米松片 3 mg 2 次/d。入院第 10 天患儿皮疹消退、指端脱皮, 复查血常规示粒细胞及血红蛋白恢复正常, 血小板 $637 \times 10^9/L$, 血沉 34 mm/h, C-反应蛋白正常。复查心脏彩超示主动脉根部内径 13 mm, 右冠状动脉主干内径轻度扩张, 内径 2.5 mm; 左冠状动脉主干内径 2.1 mm, 未见明显扩张。左心收缩功能测定值 EF: 63%。出院时无发热, 精神好。出院后继续口服醋酸地塞米松片及阿司匹林, 逐渐减量。1 个月、3 个月复查病情无复发, 目前仍在门诊随访中。

3. 讨论

MAS 是继发性嗜血细胞淋巴组织细胞增生症(sHLH)的特殊类型, 国际上也称之为风湿免疫相关性 sHLH。是川崎病的一种罕见且致命的并发症, 虽然相关文献中儿童 KD 合并 MAS 的发病率不高, 约 1%~2% [2], 但其死亡率却高达 25% [3]。

目前现有的研究结果提示在儿童 KD 患者中, 男性且年龄越大者并发 MAS 的风险越高[4]。本报道中患儿为 2 岁女童, 在国内外的病例资料中, 不常见。

本患儿符合川崎病临床诊断标准: 反复发热, 颈部淋巴结肿大, 有皮肤黏膜改变, 心脏彩超示右冠状动脉扩张。同时还伴有外周血三系减少、甘油三酯升高、肝脾明显肿大、可溶性 CD25 升高, 符合 MAS 诊断标准[5]。目前尚无针对 KD-MAS 的统一诊断标准, 大多在确诊 KD 后参考 MAS 的相关诊断标准进行诊断, 最常用的诊断标准为嗜血细胞综合征(HLH)-2004 方案。具体内容为: 1) 反复发热, 2) 脾大, 3) 血细胞减少(至少两系), 4) 高甘油三酯血症 $> 3.0 \text{ mmol/L}$ (空腹)或低纤维蛋白原血症 $< 1.5 \text{ g/L}$, 5) 骨髓检查/活检或脾、淋巴结、肝脏发现噬血细胞, 无恶性疾病证据, 6) NK 细胞活性降低或完全缺乏, 7) 血清铁蛋白 $> 500 \text{ ng/ml}$, 8) 可溶性 CD25 增高, 上述 8 项中满足 5 项即可诊断。该方案现被认为特异性较高, 但敏感性较低[6]。本患儿在川崎病的基础上, 满足上述 8 项中的 5 项, 故诊断无误。

KD-MAS 患儿的诊疗过程中, 除了需注意川崎病表现为, 还需注意有无中枢神经系统受累、脾脏明显肿大及冠状动脉损伤率更高的情况[7]。2020 年 Zou 等[8]发现 KD-MAS 患儿中出现中枢神经系统受累的比例超过 sJIA-MAS 及 CTD-MAS, 高达 40%。本报道中病例无嗜睡、烦躁、头痛、情绪变化等神经系统受累表现, 但是在我们的临床工作中需要注意。脾脏肿大在单纯的 KD 患儿中并不常见, 但国外 2017 年报道[4]对 65 例 KD-MAS 患儿研究中显示, 约 69%的患儿出现了脾脏明显肿大, 因此脾脏肿大可能是 KD-MAS 非常有价值的临床表现。本文中病例患儿脾脏肿大, 肋下约 2 cm, 质地硬, 腹腔彩超也提示脾脏肿大, 与上述报道相符。对于 KD-MAS 的患儿, 冠状动脉更易受损, 国内等有报道指出 KD-MAS 合并冠脉损伤的概率高达 88.9% [9]。故提倡在疾病早期使用静注人免疫球蛋白, 降低冠状动脉损伤的发生率, 避免冠状动脉瘤的出现。

噬血细胞现象在现代研究中被认为是巨噬细胞活化的一种标志, 但它并不是嗜血细胞综合征的特异性表现, 在 MAS 早期并不多见[10], 故无骨髓噬血现象不能排除 MAS。本病例骨髓细胞学检查并未在骨髓中发现噬血现象, 不排除与发现疾病过早有关。但本例患儿符合 KD-MAS 诊断标准, 故噬血现象仅为疾病诊断中的参考指标, 非特异性指标。纤维蛋白原水平降低一般发生在 MAS 后期, 消耗凝血因子或出现 DIC 时才发生, 早期诊断中意义不大。

在 KD-MAS 的研究热点中, 除了 8 项指标外, 近年来其他检验指标的研究也有重大突破, 例如血

钠。有研究证实,在 MAS 发生时伴随有血钠水平的降低,可能是由于抗利尿激素分泌异常所致,或细胞因子对近端小管对钠的重吸收的影响,但需排除纳差的影响,可能有助于 MAS 的早期诊断[11]。本病例患儿因“发热 2 天”入院,处于疾病早期,查血钠下降明显,低至 126.9 mmol/L,不单纯能用发热、纳差解释,考虑与 KD-MAS 有关。

MAS 是 KD 的严重并发症,死亡率高,高达 25% [3],需早期干预治疗,目前国内外尚无统一的治疗方案,也无针对性的指南发布。除了使用大剂量静注人免疫球蛋白外,静脉使用糖皮质激素仍是 KD-MAS 的首选治疗,有研究表明,在 MAS 早期,及早静脉给予糖皮质激素可达到 50% 的治愈率[12]。在单独使用糖皮质激素诱导缓解效果不佳时,可联合使用免疫抑制剂环孢素等,VP-16 因对肝肾功能损伤及骨髓抑制等副作用,仅为备选用药[13]。本文患儿在诊断明确后及时静脉使用甲泼尼龙后体温降至正常,临床症状缓解。

综上,KD-MAS 是一类极为凶险的罕见病,在临床工作中若出现不能单单用川崎病解释的症状及检验时,如血细胞减少、铁蛋白升高、甘油三酯升高、脾脏肿大及大剂量静注人免疫球蛋白效果不佳等,需警惕 MAS 的发生,早期诊断,早期干预,从而降低患者的死亡率,避免漏诊的情况。

参考文献

- [1] Alongi, A., Naddei, R., De Miglio, L., Natoli, V. and Ravelli, A. (2020) Macrophage Activation Syndrome in Pediatrics. *Pediatric Allergy and Immunology*, **31**, 13-15. <https://doi.org/10.1111/pai.13158>
- [2] Wang, W., Gong, F., Zhu, W., Fu, S. and Zhang, Q. (2015) Macrophage Activation Syndrome in Kawasaki Disease: More Common than We Thought? *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **44**, 405-410. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.07.007>
- [3] Choi, J.E., Kwak, Y., Huh, J.W., Yoo, E., Ryu, K., Sohn, S., et al. (2018) Differentiation between Incomplete Kawasaki Disease and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Following Kawasaki Disease Using N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide. *Korean Journal of Pediatrics*, **61**, 167-173. <https://doi.org/10.3345/kjp.2018.61.5.167>
- [4] García-Pavón, S., Yamazaki-Nakashimada, M.A., Báez, M., Borjas-Aguilar, K.L. and Murata, C. (2017) Kawasaki Disease Complicated with Macrophage Activation Syndrome: A Systematic Review. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **39**, 445-451. <https://doi.org/10.1097/mp.0000000000000872>
- [5] Avčín, T., Tse, S.M.L., Schneider, R., Ngan, B. and Silverman, E.D. (2006) Macrophage Activation Syndrome as the Presenting Manifestation of Rheumatic Diseases in Childhood. *The Journal of Pediatrics*, **148**, 683-686. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.12.070>
- [6] Henter, J., Horne, A., Aricó, M., Egeler, R.M., Filipovich, A.H., Imashuku, S., et al. (2006) HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*, **48**, 124-131. <https://doi.org/10.1002/pbc.21039>
- [7] 汪顺雨, 刘庚英, 杜忠东, 等. 川崎病合并巨噬细胞活化综合征的临床研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(11): 953-956.
- [8] Zou, L., Zhu, Y., Sun, L., Ma, H., Yang, S., Zeng, H., et al. (2019) Clinical and Laboratory Features, Treatment, and Outcomes of Macrophage Activation Syndrome in 80 Children: A Multi-Center Study in China. *World Journal of Pediatrics*, **16**, 89-98. <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00256-0>
- [9] Liu, F.F., Wang, J.J., Wu, Y., Liu, H.H. and Hu, P. (2019) Complete Atrioventricular Block and Macrophage Activation Syndrome Simultaneously Occurred in a 6-Year-Old Chinese Girl with Kawasaki Disease. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, **26**, e324-e325. <https://doi.org/10.1097/rhu.0000000000001183>
- [10] Jin, P., Luo, Y., Liu, X., Xu, J. and Liu, C. (2019) Kawasaki Disease Complicated with Macrophage Activation Syndrome: Case Reports and Literature Review. *Frontiers in Pediatrics*, **7**, Article 423. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00423>
- [11] Kounami, S., Yoshiyama, M., Nakayama, K., Okuda, M., Okuda, S., Aoyagi, N., et al. (2005) Macrophage Activation Syndrome in Children with Systemic-Onset Juvenile Chronic Arthritis. *Acta Haematologica*, **113**, 124-129. <https://doi.org/10.1159/000083450>
- [12] Kelly, A. and Ramanan, A.V. (2007) Recognition and Management of Macrophage Activation Syndrome in Juvenile Arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, **19**, 477-481. <https://doi.org/10.1097/bor.0b013e32825a6a79>
- [13] Ravelli, A., Davi, S., Minoia, F., Martini, A. and Cron, R.Q. (2015) Macrophage Activation Syndrome. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **29**, 927-941. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.06.010>