

Progress in the Treatment of IVIG-Resistant Kawasaki Disease with Infliximab

Muwen Song, Gengsheng Yu

Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing
Email: 373132484@qq.com

Received: Apr. 18th, 2020; accepted: May 11th, 2020; published: May 18th, 2020

Abstract

Kawasaki disease is an acute self-limited disease characterized by systemic vasculitis; etiology is unclear; intravenous immunoglobulin and aspirin therapy can alleviate the inflammation of Kawasaki disease, but there are still some patients do not respond to treatment. This review focuses on the application of infliximab in IVIG reactive Kawasaki disease.

Keywords

IVIG-Resistant Kawasaki Disease, Infliximab, Reviews

英夫利昔单抗治疗IVIG无反应型川崎病的进展

宋木雯, 余更生

重庆医科大学附属儿童医院, 重庆
Email: 373132484@qq.com

收稿日期: 2020年4月18日; 录用日期: 2020年5月11日; 发布日期: 2020年5月18日

摘要

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种以全身性血管炎为特征的急性自限性疾病, 病因尚不清楚, 静脉注射丙种球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)联合阿司匹林治疗可缓解川崎病的炎症反应, 但仍有部分患者对治疗无反应, 本文主要针对英夫利昔单抗在IVIG无反应型川崎病中的应用进行综述。

关键词

IVIG无反应型川崎病, 英夫利昔单抗, 综述

Copyright © 2020 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)是一种急性、自限性疾病,其特征性表现为血管的急性炎症,主要累及皮肤、眼睛、淋巴结和粘膜层。虽然这种疾病通常是自限性的,患者在发病后几周可自愈,但有 15%~25% 的患者在未接受适当治疗的情况下出现冠状动脉损害(Coronary artery lesions, CALs) [1]。阿司匹林联合静脉注射丙种球蛋白(Intravenous immunoglobulin, IVIG)治疗对于川崎病的炎症有明显缓解作用,可降低 CALs 的风险,但仍有部分患者对治疗无反应,会增加 CALs 的发生风险。对于 IVIG 无反应的川崎病患者的继续治疗目前成为了关注的焦点。肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)在 KD 急性期升高,在随后发展为冠状动脉瘤的儿童中水平最高[2],而 TNF 抑制剂能降低炎症和动脉内膜炎。因此, TNF 抑制剂可能在 IVIG 无反应型 KD 的治疗中具有心脏保护作用。本文主要针对英夫利昔单抗在 IVIG 无反应型川崎病中的应用进行综述。

2. 川崎病概述

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种自身免疫性疾病,早期表现为一种急性的、自限性的、高度炎症的状态,它主要影响全身中小动脉,特别是冠状动脉。诊断主要依靠临床表现,包括持续发热 ≥ 5 天,伴有皮疹、颈部非脓性淋巴结肿大、眼结合膜充血、口腔黏膜弥漫充血、杨梅舌、掌跖红斑、手足硬性水肿等。川崎病常见于 5 岁以下儿童[3],男孩患此病的风险是女孩的 1.5 倍[4],流行病学模式在不同的地理位置上差别很大,发病率因种族和季节而异。虽然在大多数情况下, KD 是一种自限性疾病,在发热后几周内即可痊愈,但仍有 15%~25% 的患者在未接受适当治疗的情况下在 2~4 周内常出现冠状动脉损伤(coronary artery lesions, CAL)。大剂量的丙种球蛋白联合阿司匹林治疗通常可在 1~2 天内退热,并可将 CAL 发生率降低到 3%左右[1]。然而,总共有 10%~20% 的 KD 患者在接受初始丙种球蛋白治疗超过 36 小时出现反复或持续发热,被定义为 IVIG 无反应型川崎病或难治性川崎病,这些患者有较高的 CAL 患病率,从 10.0%到 33.3%不等[5] [6]。目前类固醇、英夫利昔单抗(IFX)、环孢素和血浆置换等已被证明对难治性川崎病患者的急性期治疗有效。但这些治疗的有效性仍存在较大的争议,一项回顾性研究[7]显示, IVIG 无反应 KD 患者在发生 CALs 后进行血浆置换可显著降低血清 C 反应蛋白水平,并且可显著改善冠状动脉损伤。另外有研究[8]显示环孢素可能能够降低川崎病血浆炎性细胞因子水平,但其对于缓解冠状动脉病变是否有效证据尚不足。因此,选择一个最佳的安全有效的治疗方案是目前迫切需要的。

3. 川崎病的发病机制

关于 KD 的病因,人们提出了许多假说,从病毒病因到毒素介导的自身炎症反应。然而目前 KD 的确切病因尚不清楚,但人们普遍认为是在遗传易感个体中由感染触发随后激活异常免疫应答有关[9]。KD 的免疫激活与内皮细胞损伤有关,而内皮细胞的损伤这可能是由于细胞因子的异常产生和抗内皮细胞的细胞毒性抗体的产生所致。有研究显示在 KD 急性期,血清中 TNF- α 、白细胞介素-10、白细胞介素-6 水平在 IVIG 治疗前显著升高,在 IVIG 治疗后,未发生 CALs 的 KD 患者 TNF- α 水平明显降低,而发生 CALs 的以及 IVIG 抵抗的 KD 患者 TNF- α 水平升高[10]。TNF- α 最初由 T 淋巴细胞产生随后由单核或巨噬细胞释放,是调节内皮细胞活化和损伤的主要炎性细胞因子之一,在 KD 的发病中发挥着重要作用。它通过增加粘附分子的表达

和促进白细胞 - 内皮细胞相互作用所需的趋化因子的释放来激活内皮细胞[11]。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是一种降解酶,通过破坏细胞外基质蛋白(如弹性蛋白),在血管重建中发挥重要作用。TNF- α 也通过激活 MMP-9 从而导致弹力蛋白断裂与血管壁动脉瘤形成[12]。在 KD 的动物模型中也表明, TNF- α 参与了冠状动脉瘤的发展[13]。鉴于此,通过阻滞 TNF- α 来治疗 KD 成为目前治疗新选择。

4. 英夫利昔单抗在 IVIG 无反应型川崎病中的应用

英夫利昔单抗(Infliximab, IFX)是一种单克隆抗体,是目前常用的肿瘤坏死因子阻滞剂,在许多研究中被报道可用于治疗难治性 KD。2004 年, Weiss 等人[14]首次报道 IFX 给药于一名 3 岁的 IVIG 无反应型 KD 患者。随后, Burns 等人[15]在 2005 年的一项研究显示 IVIG 无反应型 KD 患者给予英夫利昔单抗治疗后可明显改善症状,且无英夫利昔单抗相关不良事件发生。Son 等人[16]在 2000 年 1 月至 2008 年 3 月的一项关于初始 IVIG 治疗无效的 KD 患儿的继续治疗的回顾性研究中,比较了改用 IFX 治疗和继续使用 IVIG 治疗两者间的疗效,研究结果显示两组冠状动脉病变的发生并没有显著差异。但英夫利昔单抗组发热天数更少(中位数 8 天 vs 10 天, $P = 0.028$),在多变量分析中,英夫利昔单抗组发热天数少于 1.2 天($P = 0.033$)。接受英夫利昔单抗治疗的患者住院时间较短(中位数 5.5 天 vs 6 天, $P = 0.040$)。治疗组在不良事件方面没有显著差异(0%比 2.3%, $P = 1.0$)。Youn 等人[17]、张鹏宇[18]等人研究也提示,在 IVIG 无反应型川崎病患者的治疗中,英夫利昔单抗治疗应答率更高,并且能缩短患儿发热时间,且安全性良好,但不能改善冠状动脉损害。

然而,一项涉及 KD 的研究[19],将 IVIG 联合 IFX 作为 KD 患者的初始治疗,结果表明,IVIG 联合 IFX 治疗可以缩短 KD 患者的发热时间,降低炎症标志物,并降低左冠状动脉前降支 z 值。Nagatomo 等人[20]在 2018 的一项研究中评估 IFX 是否与冠状动脉瘤(CAA)消退相关,选取 49 例有 CAA 的 KD 患者分为两组:27 例接受 IFX 治疗,22 例未接受。接受 IFX 治疗组 CRP 的最大值高于未接受 IFX 治疗组,最大 z 值(z-max)在各组间无差异。IFX 组 2 年、4 年和 6 年的 CAA 累积持续率分别为 24%、24%和 24%,而非 IFX 组分别为 67%、52%和 33% ($P = 0.03$)。两组 CAA 消退的中位时间分别是 1.1 年、4.6 年。在中 - 大型 CAAs 患者中,IFX 组 2 年、4 年和 6 年的 CAA 累积持续率分别为 33%、33%和 33%,而非 IFX 组分别为 77%、51%和 48% ($P = 0.047$)。多因素 logistic 回归分析显示,CAAs 的 z-max (HR 0.72, $P < 0.001$)和对 IFX 有反应(HR 4.56, $P = 0.017$)与 CAA 消退独立相关。提示 IFX 治疗与难治性 KD 患者 CAAs 的早期消退有关。早期退化在对 IFX 治疗有反应的患者中更明显。IFX 不仅可以抑制导致 CAAs 发展的炎症反应,还可以协助/完成早期 CAA 退化后的血管重建。日本的 Yusaku 等[21]的一项研究中结果与之相似,提示 IFX 可能对于 IVIG 无反应型川崎患儿的冠状动脉远期预后有更好的效果。

Hur 等[22]研究中将 102 名首次 IVIG 治疗无效后的 KD 患儿根据英夫利昔单抗的给药时间分为两组。早期治疗组(组 1)英夫利昔单抗输注前的发热时间(10.5 ± 4.4 天)较晚期治疗组(组 2)短(16.4 ± 4.5 天); $P < 0.001$)。结果显示 CAA 发生率组 1 低于组 2 (1/42 [2.4%] vs. 17/60 [28.3%], $P < 0.001$)。提示早期应用英夫利昔单抗可降低 IVIG 抵抗 KD 患者 CAA 的发生率。

Shimada 等[23]研究了 16 例最终接受了血浆置换的 IVIG 无反应型 KD 患者,研究结果显示,血浆置换前接受 IFX 治疗组比未接受 IFX 治疗组所需要的总血浆交换次数更少($P = 0.002$),第一次血浆交换前后 C 反应蛋白的变化和降低率更高(均 $P = 0.027$)。并且由于增加了 IFX 的 PE 治疗次数的减少,并没有增加冠状动脉病变的发生。

5. 英夫利昔单抗的安全性

IFX 是嵌合抗体,最常见的不良反应为过敏反应[24]。最常见的输液反应是脸红和气促[25]。Son 等人

[16]的研究中在门诊随访的7例患者中发现了短暂性肝肿大,但由于该研究为回顾性分析,未收集患者的ALT水平,所以患者的肝肿大的发展是否与潜在的疾病、治疗或多种因素相关尚不清楚。据报道,KD患者存在肝肿大,其病因可能是心功能障碍,更常见的是急性肝脏炎症和胆囊积液[26]。在接受英夫利昔单抗治疗的自身免疫性疾病患者中,也有肝并发症的报道[27] [28]。但在Mori等人[29]的研究中不良反均为输液反应(IVIG组5例,IFX组1例),两组均未发现肝损伤。另外,有研究表明,英夫利昔单抗可能导致潜伏性肺结核的复发风险的增加[30]。由于英夫利昔单抗在大多数难治性KD患者中仅使用一次,因此,与反复使用的克罗恩病或幼年特发性关节炎患者相比,使用英夫利昔单抗在KD患者中引起的并发症较少。

综上所述,英夫利昔单抗应用于治疗IVIG无反应型川崎病是安全且有效的,但是对于英夫利昔单抗能否减少冠状动脉异常的发生尚存在较大争议,这尚需更多大样本、多中心、随机、双盲的前瞻性临床对照研究来评估。且国内对此报导也较少,这也是国内今后研究的一个重点。

参考文献

- [1] Yeun, K.K. and Soo, K.D. (2016) Recent Advances in Kawasaki Disease. *Yonsei Medical Journal*, **57**, 15. <https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.1.15>
- [2] Campbell, A.J. and Burns, J.C. (2016) Adjunctive Therapies for Kawasaki Disease. *Journal of Infection*, **72**, S1-S5. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.04.015>
- [3] Saneemehri, S., Baker, K. and So, T.Y. (2015) Overview of Pharmacological Treatment Options for Pediatric Patients with Refractory Kawasaki Disease. *Journal of Pediatric Pharmacology & Therapeutics*, **20**, 163-177.
- [4] Singh, S., Vignesh, P. and Burgner, D. (2015) The Epidemiology of Kawasaki Disease: A Global Update. *Archives of Disease in Childhood*, **100**, 1084-1088.
- [5] Wallace, C.A., French, J.W., Kahn, S.J., et al. (2000) Initial Intravenous Gammaglobulin Treatment Failure in Kawasaki Disease. *Pediatrics*, **105**, e78. <https://doi.org/10.1542/peds.105.6.e78>
- [6] Kim, T.Y., Choi, W.S., Woo, C.W., et al. (2007) Predictive Risk Factors for Coronary Artery Abnormalities in Kawasaki Disease. *European Journal of Pediatrics*, **166**, 421-425. <https://doi.org/10.1007/s00431-006-0251-8>
- [7] Kaida, Y., Kambe, T., Kishimoto, S., Koteda, Y., Suda, K., Yamamoto, R., Imai, T., Hazama, T., Takamiya, Y., Shibata, R., Nishida, H., Okuda, S. and Fukami, K. (2017) Efficacy and Safety of Plasma Exchange for Kawasaki Disease with Coronary Artery Dilatation. *Renal Replacement Therapy*, **3**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/s41100-017-0130-y>
- [8] Hamada, H., Suzuki, H., Abe, J., et al. (2012) Inflammatory Cytokine profiles during Cyclosporin Treatment for Immunoglobulin-Resistant Kawasaki Disease. *Cytokine*, **60**, 681-685. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.08.006>
- [9] Newburger, J.W., Takahashi, M. and Burns, J.C. (2016) The Present and Future: Kawasaki Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, **67**, 1738-1749. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.073>
- [10] Wang, Y., Wang, W., Gong, F., et al. (2013) Evaluation of Intravenous Immunoglobulin Resistance and Coronary Artery Lesions in Relation to Th1/Th2 Cytokine Profiles in Patients with Kawasaki Disease. *Arthritis & Rheumatology*, **65**, 805-814. <https://doi.org/10.1002/art.37815>
- [11] Takahashi, K., Oharaseki, T. and Yokouchi, Y. (2014) Update on Etiology and Immunopathogenesis of Kawasaki Disease. *Current Opinion in Rheumatology*, **26**, 31-36. <https://doi.org/10.1097/BOR.000000000000010>
- [12] Agarwal, S. and Agrawal, D.K. (2016) Kawasaki Disease: Etiopathogenesis and Novel Treatment Strategies. *Expert Review of Clinical Immunology*, **13**, 247. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1232165>
- [13] Hui-Yuen, J.S., Duong, T.T. and Yeung, R.S. (2006) TNF-Alpha Is Necessary for Induction of Coronary Artery Inflammation and Aneurysm Formation in an Animal Model of Kawasaki Disease. *The Journal of Immunology*, **176**, 6294-6301. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.10.6294>
- [14] Weiss, J.E., Eberhard, B.A., Chowdhury, D., et al. (2004) Infliximab as a Novel Therapy for Refractory Kawasaki Disease. *Journal of Rheumatology*, **31**, 808-810.
- [15] Burns, J.C., Mason, W.H., Hauger, S.B., et al. (2005) Infliximab Treatment for Refractory Kawasaki Syndrome. *Journal of Pediatrics*, **146**, 662-667. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.12.022>
- [16] Son, M.B., Gauvreau, K., Burns, J.C., et al. (2011) Infliximab for Intravenous Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease: A Retrospective Study. *Journal of Pediatrics*, **158**, 644-649.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.10.012>

- [17] Youn, Y., Kim, J., Hong, Y.M., *et al.* (2015) Infliximab as the First Retreatment in Patients with Kawasaki Disease Resistant to Initial Intravenous Immunoglobulin. *Pediatric Infectious Disease Journal*, **35**, 457. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001039>
- [18] 张鹏宇, 汤楚中, 潘绪, 等. 英夫利西单抗与 IVIG 治疗 IVIG 初治无效川崎病效果比较[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(5): 66-69.
- [19] Tremoulet, A.H., Jain, S., Jaggi, P., Jimenez-Fernandez, S., Pancheri, J.M., Sun, X., *et al.* (2014) Infliximab for Intensification of Primary Therapy for Kawasaki Disease: A Phase 3 Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **383**, 1731-1738. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62298-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62298-9)
- [20] Nagatomo, K., Muneuchi, J., Nakashima, Y., *et al.* (2018) Effective Infliximab Therapy for the Early Regression of Coronary Artery Aneurysm in Kawasaki Disease. *International Journal of Cardiology*, **271**, 317-321. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.062>
- [21] Nagatomo, Y., *et al.* (2018) Effective Infliximab Therapy for the Early Regression of Coronary Artery Aneurysm in Kawasaki Disease. *International Journal of Cardiology*, **271**, 317-321.
- [22] Hur, G., Song, M.S., Sohn, S., Lee, H.D., Kim, G.B., Cho, H.J., *et al.* (2019) Infliximab Treatment for Intravenous Immunoglobulin-Resistant Kawasaki Disease: A Multicenter Study in Korea. *Korean Circulation Journal*, **49**, 183-191. <https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0214>
- [23] Shimada, S., Matsuoka, D., Murase, T., *et al.* (2020) Impact of Infliximab Administration before Plasma Exchange Therapy on Patients with Kawasaki Disease. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13486>
- [24] Sonoda, K., Mori, M., Hokosaki, T., *et al.* (2014) Infliximab plus Plasma Exchange Rescue Therapy in Kawasaki Disease. *The Journal of Pediatrics*, **164**, 1128-1132. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.01.020>
- [25] Crandall, W.V. and Mackner, L.M. (2003) Infusion Reactions to Infliximab in Children and Adolescents: Frequency, Outcome and a Predictive Model. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **17**, 75-84. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01411.x>
- [26] Chen, W.T., Huang, S.R. and Wang, J.K. (2003) Kawasaki Disease Presenting with Hepatitis and Prolonged Fever: Report of One Case. *Acta Paediatrica Taiwanica*, **44**, 174-176.
- [27] Ierardi, E., Valle, N.D., Nacchiero, M.C., *et al.* (2006) Onset of Liver Damage after a Single Administration of Infliximab in a Patient with Refractory Ulcerative Colitis. *Clinical Drug Investigation*, **26**, 673-676. <https://doi.org/10.2165/00044011-200626110-00008>
- [28] Ozorio, G., McGarity, B., Bak, H., Jordan, A.S., Lau, H. and Marshall, C. (2007) Autoimmune Hepatitis Following Infliximab Therapy for Ankylosing Spondylitis. *The Medical Journal of Australia*, **187**, 524-526. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2007.tb01396.x>
- [29] Mori, M., Hara, T., Kikuchi, M., *et al.* (2018) Infliximab versus Intravenous Immunoglobulin for Refractory Kawasaki Disease: A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Trial. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 1994. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18387-7>
- [30] Keane, J., Gershon, S., Wise, R.P., *et al.* (2001) Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor Alpha-Neutralizing Agent. *The New England Journal of Medicine*, **345**, 1098-1104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011110>