

# 川崎病休克综合征伴巨噬细胞活化综合征1例

袁书宁, 石 艳

凉山彝族自治州第一人民医院, 四川 西昌

收稿日期: 2023年2月15日; 录用日期: 2023年3月11日; 发布日期: 2023年3月21日

## 摘 要

川崎病在儿童中较常见, 是儿童时期后天性心脏病最常见的原因, 川崎病休克综合征则较少见, 抢救难度大, 我科近期收治一例川崎病休克综合征, 该患儿不仅合并多系统功能损害还有巨噬细胞活化综合征, 病初明确诊断较困难, 经过积极完善相关检查后明确诊断, 并且从入院即予积极抢救治疗, 故治疗疗效较好, 患儿住院治疗15天后治愈出院。出院后随访无特殊, 正常上学与生活。

## 关键词

川崎病休克综合征, 巨噬细胞活化综合征, 脓毒性休克

## A Case of Kawasaki Disease Shock Syndrome with Macrophage Activation Syndrome

Shuning Yuan, Yan Shi

The First People's Hospital of Liangshan, Xichang Sichuan

Received: Feb. 15<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 11<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 21<sup>st</sup>, 2023

## Abstract

Kawasaki disease is the most common cause of acquired heart disease in childhood. Kawasaki disease shock syndrome is less common and difficult to rescue. Recently, a case of Kawasaki disease shock syndrome was admitted to our department. The child was not only complicated with multiple system dysfunction, but also macrophage activation syndrome. It was difficult to make a dear diagnosis at the beginning. After actively improving the relevant examinations, the diagnosis was made and the patient was actively rescued from admission, the treatment effect was good. The child was cured and discharged after 15 days of hospitalization. Follow-up after discharge showed no special with normal school and life.

## Keywords

Kawasaki Disease Shock Syndrome, Macrophage Activation Syndrome, Septic Shock

Copyright © 2023 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

川崎病是儿童时期后天性心脏病最常见的原因, 因其对冠状动脉的损害, 一直深受儿科医生关注。川崎病休克综合征(Kawasaki disease shock syndrome, KDSS)较为少见, 抢救难度大, 而合并巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS)在临床上更为少见, 死亡率高。国外学者报告的 MAS 病死亡率高达 8% [1] [2]。我科近期收治一例, 抢救成功, 现报道如下。

## 2. 病例资料

患儿男, 6 岁, 因“发现颈部包块、咳嗽 5+天, 发热 4+天。”于 2022 年 05 月 31 日入院。有阵阵干咳, 有痰不易咳出, 咳嗽剧烈时呕吐 2 次, 为少许胃内容物, 热峰为 39℃, 伴头痛, 精神饮食差。入院查体: 体温 38.0℃, 脉搏 102 次/分, 呼吸 33 次/分, 血压 72/38mmHg。神志清醒, 急性面容, 精神差, 查体欠合作, 轻度气促, 轻微鼻翼煽动, 无发绀, 无三凹征。面色苍白, 皮肤黏膜无黄染, 左侧颈部可触及 2 cm\*1.5 cm 淋巴结, 质中, 边界清, 活动度可, 无波动感。腋窝及腹股沟均可触及肿大淋巴结。双眼球结膜充血。无杨梅舌, 咽部充血, 双侧扁桃体 II° 肿大, 未见分泌物。颈软。双肺呼吸音粗, 未闻及干湿啰音。心音有力, 心律齐, 无杂音。腹部平软, 全腹无压痛、反跳痛, 肝脾肋下未触及, 未触及腹部包块, 移动性浊音(-)。莫菲氏征(-), 麦氏点压痛(-)。四肢指(趾)端无硬肿、脱屑, 无掌跖红斑。肢端凉, 无大理石样花斑, 毛细血管再充盈时间约 5 秒。

## 3. 住院经过

入院后考虑“严重脓毒症, 脓毒性休克、重症肺炎?”, 血气分析示“pH 7.50, Po<sub>2</sub> 76.00 mmHg, Pco<sub>2</sub> 16.50 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 12.70 mmol/L, FiO<sub>2</sub> 23, ABE-9.50 mmol/L”, 有创动脉血压监测“血压波动在 70~80/32~43mmHg”, 无创心功能监测“有效血容量不足、外周阻力降低”, 立即予复方醋酸钠林格注射液、白蛋白扩容、抗休克治疗; 入院 1 小时内给予美罗培南抗感染; 并在充分扩容的基础上先后给予肾上腺素及去甲肾上腺素缩血管治疗。检验结果回示: 血常规: 白细胞 2.81\*10<sup>9</sup>/L, 中性分叶粒细胞百分比 73.50%, 红细胞 4.21\*10<sup>12</sup>/L, 血红蛋白 102 g/L, 血小板 23\*10<sup>9</sup>/L, C 反应蛋白 62.42 mg/L。血沉 5 mm/h, 降钙素原 9.220 ng/ml, 铁蛋白 > 3000 ng/ml。凝血分析: 凝血酶原时间 18.80 S, 纤维蛋白原 0.817 g/L, 活化部分凝血酶原时间 72.80 S, 凝血酶时间 24.80 S, 血浆纤维蛋白(原)降解产物 49.00 ug/ml, D-二聚体 15.99 mg/L。

经以上治疗后休克有所纠正, 血压升至 90~95/58~62mmHg, 毛细血管再充盈时间 < 3 s, 但患儿一直高热, 双眼球结膜充血, 行心脏彩超检查: 左冠状动脉主干开口径约 3.5 mm, 左冠状动脉前降支开口径约 2.6 mm, 右冠状动脉开口径约 2.8 mm。Z (LCA) = 2.774, Z (LAD) = 1.605, Z (RCA) = 1.895 (正常参考值: Z < 2.0)。肺动脉稍宽; 肺高压(轻 - 中度); 心包积液(微量)。结合丙氨酸氨基转移酶 269 U/L,

白蛋白 29.3 g/L, 脑自然肽 N 端前体蛋白 4414 pg/ml, 诊断“不完全川崎、川崎休克综合征”明确, 立即给予人免疫球蛋白(2 g/kg)冲击治疗。由于患儿血小板  $23 \times 10^9/L$ , 凝血酶原时间 18.80 S, 纤维蛋白原 0.817 g/L, 活化部分凝血酶原时间 72.80 S, 故暂未使用阿司匹林治疗。检查中同时发现全血细胞减少(白细胞  $2.93 \times 10^9/L$ , 血小板  $23 \times 10^9/L$ , 血红蛋白 90 g/L), 白蛋白(29.3 g/L)下降, 纤维蛋白原(0.587 g/L)减少, 甘油三酯(2.96 mmol/L)增高, 铁蛋白(>3000 ng/ml)增高, 虽骨髓检查无嗜血现象, 但要考虑合并有巨噬细胞活化综合征, 给予甲泼尼龙琥珀酸钠(15~30 mg/kg)冲击治疗。并给予补充凝血因子、小剂量低分子肝素钙抗凝、保肝、奥美拉唑及血凝酶护胃等治疗。

患儿在人免疫球蛋白和甲泼尼龙琥珀酸钠治疗当天体温降至正常, DIC 纠正后予阿司匹林肠溶片口服。经 15 天治疗后患儿痊愈出院。出院 19 天随访冠状动脉恢复正常。每月随访血小板均正常, 于出院 2 个月后停用阿司匹林。

#### 4. 讨论

川崎病休克综合征(Kawasaki disease shock syndrome, KDSS), 目前较为统一的定义是由 2009 年 Kanegaye 等提出的 KDSS 的诊断标准: 出现持续性的收缩压过低(新生儿 < 60 mmHg, 1 月~12 月 < 70 mmHg, 1 岁~10 岁 < 70+(年龄 × 2) mmHg, 10 岁以上 < 90 mmHg)、临床上出现低灌注表现者(心动过速、毛细血管充盈时间延长、肢端凉、脉弱、少尿、神志改变等), 同时接受过扩容或者血管活性药物治疗或者收入 ICU 治疗的川崎病患者[3]。完全川崎病依据临床表现(发热、球结膜充血、杨梅舌、唇皸裂、淋巴结肿大、皮疹及肢端肿胀)即可确诊, 而不完全川崎病早期识别及诊断较困难, 若首先未诊断川崎病, 那么川崎病休克综合征更不容易想到, 往往容易诊断为“脓毒休克综合征”, 从而延误治疗。

川崎病休克综合征发生的机制目前尚不完全明确, 临床上大多参照脓毒性休克进行治疗, 在扩容的基础上可根据患儿心脏收缩功能情况适当选择。心脏收缩功能正常者可首选去甲肾上腺素, 心脏收缩功能明显下降者可优先选择多巴酚丁胺或肾上腺素, 必要时可联用 2 种血管活性药物, 药物应用剂量和疗程主要根据血压控制情况适当调整[4]。川崎病的一线治疗为大剂量 IVIG 加糖皮质激素冲击治疗, 严重患儿英夫利昔单抗、阿那白滞素、环孢素或血浆置换可作为替代方案。研究显示高危患儿(包括 IVIG 抵抗、首次发病年龄 < 12 个月、炎症标志物异常升高、存在休克症状、存在冠状动脉瘤、Kobayashi 评分 > 5 分)早期启动糖皮质激素治疗有益, 可降低 CALs 和 IVIG 耐药发生[5]。

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)亦称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistocytosis, HLH), 是一种进行性加重伴免疫功能紊乱的单核巨噬系统反应性增生的组织细胞病, 累及多个系统器官, 主要表现为持续发热、肝脾淋巴结肿大、全血细胞减少及骨髓、肝、脾、淋巴结组织发现噬血现象[6]。其中继发于风湿免疫性疾病的 HLH 被称为巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS) [7]。

MAS 的诊断尚无统一定义。2005 年 Ravelli 等提出关于 SOJIA 并发 MAS 初步诊断指南: a) 临床表现: 可出现激惹、乏力、定向障碍、头痛、惊厥等中枢神经系统功能紊乱; 紫癜、黏膜出血、皮下出血; 肝肿大(右锁骨中线肋下  $\geq 3$  cm)。b) 实验室检查:  $AST > 59 U/L$ ;  $WB \leq 4 \times 10^9/L$ ;  $PLT \leq 262 \times 10^9/L$ , 纤维蛋白原  $\leq 2.5 g/L$ 。c) 骨髓穿刺细胞学检查发现具嗜血活性的巨噬细胞或组织细胞。d) 临床表现参考指标: 持续发热不退; 脾脏肿大; 全身淋巴结肿大; 不对称关节炎改善症状。e) 实验室参考指标: 血沉下降、贫血、ALT 增高、LDH 增高、FDP 阳性、黄疸、低钠血症、高甘油三酯血症、白蛋白减低、血清铁蛋白增高。具备 2 项或以上实验室指标或 2 项以上临床/实验室指标可诊断 MAS [8]。胡秀芬等[9]于 2006 年报道 2 例 KD 并发 MAS, 文献检索国外报道总结以下临床特点: a) KD 并发 MAS 男性多见; b) 一般发病年龄 5.5 岁, 年龄偏大; c) 皮疹多伴有发热经久不退; d) 发热持续时间长; e) MAS 一般发生在

川崎病病程 2 周后; f) 肝脾明显肿大, 并发 MAS 右肋下多 > 3 cm, 短期可迅速增大; g) 冠脉损伤发生率并不比普通 KD 患者显著增加; h) IVIG 治疗无反应 KD 并发 MAS 机率增高[10] [11] [12]。综合以上标准, 此患儿符合, 故及时诊断并治疗, 入院后予扩容、去甲肾上腺素升血压、人免疫球蛋白、新鲜冰冻血浆、人血白蛋白及小剂量低分子肝素钙抗凝等对症支持治疗后, 有良好疗效。

## 5. 结语

总之, KDSS 是川崎病的一种严重类型, 大多合并多系统功能损害, 该患儿诊断 KDSS 明确, 不仅合并多系统功能损害还有 MAS, 在临床工作中较少见, 早期识别及诊治相对困难。该患儿入院时病情危重, 临床表现不典型, 病初诊断川崎病不明确, 考虑“脓毒性休克”, 经积极的相关检查结果回报后才进一步诊断“KDSS 伴 MAS”。因此, 对于 KDSS 及 MAS 的早期识别、早期治疗需高度重视, 这对挽救患者生命和提高生活质量至关重要。而治疗中无创心功能监测及有创动脉血压监测对于拟定方案、及时调整用药, 有极大的帮助。

## 参考文献

- [1] Minoia, F., Davì, S., Horne, A., *et al.* (2014) Clinical Features, Treatment, and Outcome of Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Multinational, Multicenter Study of 362 Patients. *Arthritis & Rheumatology*, **66**, 3160-3169. <https://doi.org/10.1002/art.38802>
- [2] Minoia, F., Davì, S., Horne, A., *et al.* (2015) Dissecting the Heterogeneity of Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *The Journal of Rheumatology*, **42**, 994-1001. <https://doi.org/10.3899/jrheum.141261>
- [3] Chen, P.S., Chi, H., Huang, F.Y., *et al.* (2015) Clinical Manifestations of Kawasaki Disease Shock Syndrome: A Case-Control Study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, **48**, 43-50. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.06.005>
- [4] Zhang, M.M., Shi, L., Li, X.H., *et al.* (2017) Clinical Analysis of Kawasaki Disease Shock Syndrome. *Chinese Medical Journal*, **130**, 2891-2892. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.219151>
- [5] Wardle, A.J., Connolly, G.M., Seager, M.J., *et al.* (2017) Corticosteroids for the Treatment of Kawasaki Disease in Children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 1, CD011188. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011188.pub2>
- [6] Buyse, S., Teixeira, L., Galicier, L., *et al.* (2010) Critical Care Management of Patients with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Intensive Care Medicine*, **36**, 1695-1702. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1936-z>
- [7] Deane, S., Selmi, C., Teuber, S.S., *et al.* (2010) Macrophage Activation Syndrome in Autoimmune Disease. *International Archives of Allergy and Immunology*, **153**, 109-120. <https://doi.org/10.1159/000312628>
- [8] Ravelli, A., Magni-Manzoni, S., Pistorio, A., *et al.* (2005) Preliminary Diagnostic Guidelines for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *The Journal of Pediatrics*, **146**, 598-604. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.12.016>
- [9] 胡秀芬, 王宏伟, 施虹, 等. 川崎病并发巨噬细胞活化综合征二例及文献复习[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(11): 833-835.
- [10] Ohga, S., Ooshima, A., Fukushige, J., *et al.* (1995) Histiocytic Haemophagocytosis in a Patient with Kawasaki Disease: Change in the Hypercytic Syndrome. *European Journal of Pediatrics*, **154**, 539-541. <https://doi.org/10.1007/BF02074830>
- [11] Kaneko, K., Takahashi, K., Fujiwara, S., *et al.* (1998) Kawasaki Disease Followed by Hemophagocytic Syndrome. *European Journal of Pediatrics*, **157**, 610-611. <https://doi.org/10.1007/s004310050893>
- [12] Al-Eid, W., Al-Jefri, A. and Buhabri, S. (2000) Hemophagocytosis Complicating Kawasaki Disease. *Pediatric Hematology and Oncology*, **17**, 323-329. <https://doi.org/10.1080/088800100276316>