

# 川崎病合并关节炎3例病例报告并文献复习

郑佳<sup>1,2</sup>, 曲政海<sup>2</sup>, 毛成刚<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学医学部, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院儿科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年7月16日; 录用日期: 2023年8月9日; 发布日期: 2023年8月16日

## 摘要

目的: 总结川崎病(Kawasaki Disease, KD)合并关节炎的临床特点及其与全身型幼年特发性关节炎(Systemic-onset Juvenile Idiopathic Arthritis, SoJIA)的鉴别要点。方法: 回顾性分析3例KD合并关节炎患儿的临床资料, 并结合相关文献复习进行分析。结果: 3例患儿均以发热起病, 其中2例为早发性关节炎, 1例为晚发性关节炎; 3例均为多关节受累, 2例累及大关节; 3例均在丙种球蛋白联合阿司匹林治疗的基础上, 加用糖皮质激素治疗, 2例关节症状缓解, 1例失访。结论: KD合并关节炎的发病率有增高趋势, 其发病机制仍未完全明确, 疾病早期与SoJIA鉴别困难, 需要临床医生提高对本病的认识, 合理诊断及治疗。

## 关键词

川崎病, 关节炎, 临床特点, 幼年特发性关节炎, 儿童

# Kawasaki Disease Combined with Arthritis: A Report of Three Cases and Literature Review

Jia Zheng<sup>1,2</sup>, Zhenghai Qu<sup>2</sup>, Chenggang Mao<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jul. 16<sup>th</sup>, 2023; accepted: Aug. 9<sup>th</sup>, 2023; published: Aug. 16<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

**Objective:** To summarize the clinical characteristics of Kawasaki Disease (KD) complicated with

\*通讯作者。

文章引用: 郑佳, 曲政海, 毛成刚. 川崎病合并关节炎 3 例病例报告并文献复习[J]. 临床医学进展, 2023, 13(8): 12857-12866. DOI: 10.12677/acm.2023.1381802

arthritis and the key points of differentiation between KD combined with arthritis and Systemic-onset Juvenile Idiopathic Arthritis (SoJIA). **Methods:** The clinical data of three children with KD complicated with arthritis were retrospectively analyzed, and the pertinent literatures were reviewed. **Results:** All three patients had fever as the first symptom. Two patients had early-onset arthritis and the other one had late-onset arthritis. All three patients had symptoms of multiple joint disease, and large joints were involved in 2 cases. Based on gamma globulin combined with aspirin and glucocorticoid therapy, two of the three patients showed a relief in joint symptom and one was lost to follow-up. **Conclusions:** The incidence of KD combined with arthritis has an increasing trend, and its pathogenesis is still not completely clear. It is difficult to distinguish from SoJIA in the early stage of the disease. Clinicians need to improve the understanding of this disease, and make a reasonable diagnosis and treatment plan.

## Keywords

Kawasaki Disease, Arthritis, Clinical Characteristics, Juvenile Idiopathic Arthritis, Children

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(Kawasaki Disease, KD)是儿童常见的原发性常见血管炎综合征之一, 主要影响 5 岁以下的儿童, 是一种急性自限性发热性疾病[1], 可累及多个系统, 累及肌肉骨骼系统可引起关节症状, 与全身型幼年特发性关节炎(Systemic-onset Juvenile Idiopathic Arthritis, SoJIA)表现相似。SoJIA 是以发热、皮疹、关节炎、浆膜炎、多脏器受累为主要表现, 伴炎性指标显著升高的一种自身免疫性疾病, 因 SoJIA 缺乏特异性临床表现和化验检查, 诊断困难, 易造成误诊和漏诊[2] [3] [4]。本文回顾性分析 3 例川崎病合并关节炎的临床资料, 并复习国内外相关文献, 探讨其特征、治疗等, 为临床医生提供参考。

## 2. 临床资料

本文以 2021 年于青岛大学附属医院儿科病房就医的 3 例川崎病合并关节炎患儿为分析案例, 结合其临床资料和国内外相关研究文献, 探讨关于川崎病合并关节炎的特征、治疗方案等。3 例川崎病合并关节炎的临床特征见表 1。

**Table 1.** Clinical features of three patients

**表 1.** 三例患者临床特征

项目	病例 1	病例 2	病例 3
年龄	5 岁	2 岁	2 岁
性别	男	女	男
KD 类型	完全性 KD	完全性 KD	完全性 KD
冠状动脉扩张情况	左侧	双侧	未扩张
冠状动脉恢复情况	恢复正常	恢复正常	恢复正常

## Continued

是否为 IVIG 无应答型	是	是	是
关节炎出现时间	发病第 9 天	发病第 33 天	发病第 6 天
累及关节	多关节; 大关节; 小关节	多关节; 小关节	多关节; 大关节; 小关节
关节症状后遗症	无	无	无
是否使用激素	是	是	是
是否使用免疫抑制剂	否	是	否
是否使用英夫利昔单抗	否	否	否

## 2.1. 病例 1

患儿男, 5 岁, 身高 120 cm, 体重 22 kg, 因“发热 3 天”入院。入院前 3 天出现发热, 右侧颈部疼痛, 查血常规 + CRP: 白细胞计数(WBC)  $19.39 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞比率(N%) 82.50%, C 反应蛋白(CRP) 139.73 mg/L; 体表肿物超声示双侧颈部淋巴结肿大(左侧大者  $1.8 \times 1.2 \times 1.0$  cm, 右侧大者  $1.5 \times 1.4 \times 1.4$  cm), 给予哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗, 患儿躯干部出现皮疹, 伴有痒感, 高于皮面, 压之褪色, 不排除过敏, 故换为头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗, 皮疹较前增多, 出现足部水肿。因患儿反复发热, 热峰达  $39^\circ C$ , 换用美罗培南、甲泼尼龙琥珀酸钠( $1.5$  mg/kg·d)治疗后收住院。入院后查体: 神志清, 精神可。躯干部散在红色皮疹, 高出皮面, 压之褪色, 伴痒感。双侧颈部可触及数个肿大淋巴结, 大者约  $2$  cm  $\times$   $1$  cm, 心肺腹部查体未见明显异常。辅助检查: 血常规 + CRP: WBC  $6.54 \times 10^9/L$ , N% 84.40%, 血红蛋白(Hb):  $105.00$  g/L, CRP  $210.68$  mg/l; 血沉(ESR):  $80.0$  mm/h; CK + CKMB 测定: 肌酸激酶(CK)  $25.0$  U/L, 肌酸激酶同工酶-MB (CK-MB)  $14.60$  U/L; 肝功: 谷草转氨酶(AST)  $28.9$  U/L, 谷丙转氨酶(ALT)  $141.6$  U/L, 谷氨酰胺转氨酶(GGT)  $101.4$  U/L; 肾功: 尿素氮(BUN)  $3.91$  mmol/L, 肌酐(Cr)  $53.6$  umol/L, 尿素氮/肌酐(BUN/Cr)  $18.06$ ; 细胞因子: 白介素-5(IL-5)  $3.46$  pg/ml, 白介素-6(IL-6)  $108.92$  pg/ml, 白介素-10(IL-10)  $204.14$  pg/ml, 白介素-8(IL-8)  $21.22$  pg/ml, 白介素-17(IL-17)  $138.19$  pg/ml; EB 病毒衣壳抗原 IgG  $88.86$  AU/ml; EB 病毒核抗原 IgG  $38.01$  Au/ml; 铁蛋白(SF):  $34.09$  ng/ml。入院诊断: 1) 黏膜皮肤淋巴结综合征(川崎病)、2) 脓毒血症、3) 颈淋巴结炎。入院第 1 天, 继续予美罗培南( $45$  mg/kg·d)治疗, 患儿仍有发热, 热峰未见明显降低。入院第 2 天, 患儿躯干部皮疹较前消退, 出现舌乳头突起, 心脏超声示左冠状动脉扩张(LMCA:  $0.3$  cm; LAD:  $0.23$  cm; RCA:  $0.23$  cm; LMCA: AAO =  $0.2$ ; RCA: AAO =  $0.15$ )、二尖瓣反流(轻度)、三尖瓣反流(轻度)、左室收缩功能正常低限(FS 33%, EF 54%)、心包积液(右室侧壁处  $0.2$  cm, 右房顶部处  $0.2$  cm, 后室间沟内探及液性暗区深约  $0.5$  cm), 结合上述检查及临床表现, 川崎病诊断明确, 予丙种球蛋白(IVIG) ( $2$  g/kg), 阿司匹林肠溶片( $45$  mg/kg·d)及谷胱甘肽( $1.2$  g/d)治疗。入院第 3 天, 患儿出现双眼结膜充血, 躯干部皮疹已基本消退, 出现左手水肿。入院第 5 天, 患儿出现左手肿胀、疼痛, 仍有发热, 热峰  $38.8^\circ C$ , 考虑 IVIG 无应答型川崎病, 再次予第 2 剂 IVIG ( $1$  g/kg), 同时加用甲泼尼龙( $1$  mg/kg·d)治疗。入院第 6 天, 患儿体温开始正常, 仍存在左手肿胀、疼痛, 双手可见膜状脱皮, 完善左手 MR 平扫: 左手多发关节积液; 左侧腕关节、多发腕掌关节、指间关节软组织信号略高。入院第 11 天, 患儿体温持续正常, 左手肿胀疼痛较前减轻, 复查血常规 + CRP、ESR 较前明显下降, 静脉应用甲泼尼龙改为口服醋酸泼尼松片( $17.5$  mg  $0.8$  mg/kg·d)。入院 12 天后患儿出院, 出院后继续口服药物, 激素逐渐减量。出院 1 周后因关节症状反复予泼尼松从  $12.5$  mg ( $0.5$  mg/kg·d)加量至  $17.5$  mg ( $0.8$  mg/kg·d)治疗, 查体见患儿双手指端轻微脱屑, 左腕部掌指关节被动屈曲时仍有疼痛, 伴轻微活动受限,

余关节无异常,复查左手MR:1)左手多发关节积液;2)左侧腕关节、多发腕掌关节、指间关节软组织信号略高,较前2021.6.2日片略进展;3)左手1~5指屈肌肌腱鞘炎可能,左手第3指为著,复查心脏超声示冠状动脉扩张较前减小(LMCA:0.3 cm;RCA:0.19 cm;LMCA:AAO=0.18;RCA:AAO=0.13),存在二尖瓣反流(轻微)、三尖瓣反流(轻度),予醋酸泼尼松加量为早15 mg晚7.5 mg(1 mg/kg·d),逐渐减量继续口服治疗。出院3周后复诊,患儿关节症状较前明显减轻,查体见左手中指指间关节轻度肿胀,无压痛,左手握拳时有轻微疼痛感,余关节无异常,复查ESR 23.0 mm/h,CRP正常,心脏超声未见冠脉扩张,有二尖瓣反流(轻微)、三尖瓣反流(轻度),左手MR平扫:1)左手多发关节积液;2)左侧腕关节、多发腕掌关节、指间关节软组织信号略高;3)左手第1~5指屈肌肌腱鞘炎可能,左手第3指骨为著,较前变化不明显,醋酸泼尼松继续减量口服治疗。出院5周后复诊,患儿无关节疼痛,查体未见明显异常,复查CRP及ESR均正常,泼尼松减量至0.2 mg/kg·d,继续逐渐减量口服治疗。出院8周后复诊,患儿已停用激素5天,未再出现关节症状,复查CRP及ESR正常,心超未见冠脉扩张。后规律复诊均无关节症状复发,CRP及ESR正常,心脏超声均为正常。

## 2.2. 病例2

患儿女,2岁,身高88 cm,体重11 kg,因“反复发热10天,咳嗽3天”入院。入院前10天出现发热,热峰39.0℃,3~4次/天,入院4天前出现口唇干裂,咽部充血,舌乳头凸起,查血常规+CRP:WBC  $20.86 \times 10^9/L$ ,N% 81.40%,红细胞计数(RBC)  $3.60 \times 10^{12}/L$ ,血小板计数(PLT)  $338.00 \times 10^9/L$ ,CRP 54.00 mg/l;ESR 25 mm/1h;降钙素原(PCT) 0.34 ng/ml;心脏超声提示双侧冠状动脉扩张(LCA:2.5 mm;RCA:2.1 mm;LCA/AAO=0.22)、三尖瓣少量反流;胸部CT示左肺炎症;类风湿因子、抗链球菌溶血素O测定、肺炎支原体抗体无异常,于外院诊断“川崎病、支气管肺炎”,予IVIG(2 g/kg)治疗,予头孢曲松钠及中药对症支持治疗,体温未见明显下降,遂于我院就诊,查体见咽部充血,口唇皲裂破溃,双肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音。完善血常规+CRP:WBC  $12.27 \times 10^9/L$ ,N% 72.60%,RBC  $3.22 \times 10^{12}/L$ ,Hb 93.00 g/L,PLT  $437.00 \times 10^9/L$ ,CRP 78.64 mg/l;ESR 113 mm/1h;肝功:ALT 88.5 U/L,AST 81.5 U/L;EB病毒抗体分析:EB病毒衣壳抗原IgG 84.53 AU/mL、EB病毒衣壳抗原IgM 3.22 AU/mL、EB病毒核抗原IgG 90.66 AU/mL;EB病毒DNA:定量低于检测下限;心脏超声:左冠状动脉扩张(轻度)(LMCA:0.22 cm;RCA:0.17 cm;LMCA:AAO=0.18;RCA:AAO=0.14)、三尖瓣反流(轻度)、心包积液(微量);消化系统超声示腹腔少量积液,深约1.3 cm;体表肿物超声:左右两侧淋巴结见多枚肿大淋巴结,左侧大者约2.5×2.0×1.2 cm,右侧大者2.4×1.8×1.0 cm;考虑“川崎病、支气管肺炎”,静脉应用哌拉西林钠他唑巴坦钠(100 mg/kg),患儿仍有发热,咳嗽较前加重,遂收住院治疗。入院后体格检查:双眼结膜充血,可见脓性分泌物;右侧颈部可触及数个肿大淋巴结,边界清,无黏连,活动度可,有压痛,局部皮肤无红肿破溃。口唇皲裂,口腔粘膜无溃疡。双肺呼吸音粗,左肺底可闻及湿啰音。心脏、腹部及神经系统查体无异常。入院诊断:1)IVIG无应答型川崎病;2)左冠脉扩张;3)支气管肺炎;4)颈淋巴结炎;5)EB病毒感染;6)肝功能不全;7)腹腔积液;8)心包积液。入院后予哌拉西林钠他唑巴坦钠(100 mg/kg)、第2剂IVIG(2 g/kg·d)、阿司匹林(45 mg/kg·d)、西咪替丁(10 mg/kg·d)、谷胱甘肽(1.2 g)治疗,患儿体温仍未将至正常,热峰38.7℃,予抗生素升级为利奈唑胺(30 mg/kg·d)继续治疗。入院第2天,因患儿反复发热予甲泼尼龙(2 mg/kg·d)治疗。入院第3天,患儿体温开始正常,咳嗽较前减轻。入院第8天,患儿再次出现发热,热峰38.3℃,查体见口唇干红皲裂,无新发皮疹、无眼结膜充血、无草莓舌等其他川崎病表现,复查血常规+CRP:WBC  $19.43 \times 10^9/L$ ,N% 62.30%,RBC  $3.38 \times 10^{12}/L$ ,Hb 100.00 g/L,PLT  $655.00 \times 10^9/L$ ,CRP 33.31 mg/l;SF 216 ng/ml;甘油三酯(TG)及血凝常规无明显异常;体表肿物超声:双侧颈部淋巴结均见数枚肿大淋巴结,左侧大者2.8×1.6×0.8 cm;右侧大者2.4×1.2



× 0.8 cm; 心脏超声: 未见冠状动脉扩张, 予甲泼尼龙加量(3.75 mg/kg·d)治疗。入院第 11 天, 患儿体温开始正常, 查体可见双手膜状脱皮, 复查 CRP 明显下降, 甲泼尼龙减量(2 mg/kg·d)治疗, 停用利奈唑胺。入院第 14 天, 患儿再次出现发热, 热峰 37.6℃, 咳嗽较前加重, 无新发 KD 相关表现, 胸部 CT 未见明显异常, 炎性指标较前下降, 考虑呼吸道感染可能性大, 予阿奇霉素(10 mg/kg·d)、拉氧头孢钠(80 mg/kg·d)、雾化吸入治疗。入院第 16 天, 体温持续波动于 37.3℃左右, 炎症指标较前升高, 予甲泼尼龙加量(3 mg/kg·d)治疗。入院第 19 天, 患儿体温开始正常, 复查炎症指标较前下降, 甲泼尼龙逐渐减量。入院第 23 天, 患儿体温再次出现波动, 热峰 38.8℃, 出现右手指肿胀, 右上肢活动受限, 伴触痛, 查右手 MR 平扫: 1) 右侧第 3~5 掌指关节、近侧指间关节、近节指骨周围软组织、拇长屈肌肌腱及周周围软组织水肿, 炎性病变更可能; 2) 右腕及部分掌指关节少量积液; 查血常规 + CRP: WBC  $12.28 \times 10^9/L$ , N% 58.90%, RBC  $3.23 \times 10^{12}/L$ , Hb 98.00 g/L, PLT  $453.00 \times 10^9/L$ , CRP 86.14 mg/L; 血凝常规: D-二聚体(D-D) 570.00 ng/ml; 纤维蛋白原(FIB) 4.57 g/L; SF、肝功未见明显异常, 甲泼尼龙加量(2 mg/kg)治疗, 加用阿法骨化醇软胶囊口服及双氯芬酸二乙胺乳胶剂(扶他林)外用治疗, 口服甲氨蝶呤(5 mg 每周一 1 次)、叶酸片(5 mg 每日 3 次)治疗。后关节症状逐渐好转, 静脉应用激素改为口服醋酸泼尼松(2 mg/kg·d), 入院 35 天后, 患儿体温持续正常, 关节症状好转, 复查炎症指标下降, 予以出院。出院后继续口服药物治疗, 激素逐渐减量。出院 1 周后复诊, 复查炎症指标正常; 心脏超声未见冠状动脉扩张, 激素减量。后规律复诊, 炎症指标均正常, 心超未见冠状动脉扩张, 激素逐渐减量至停药, 均无关节疼痛。出院 1 月后, 患儿因呼吸道感染引起发热, 查 CRP 34.60 mg/L, 4 天后患儿仍有发热, 伴轻微咳嗽, 查血常规 + CRP: WBC  $8.63 \times 10^9/L$ , N% 59.70%, RBC  $3.93 \times 10^{12}/L$ , Hb 112.00/L, PLT  $263.00 \times 10^9/L$ , CRP 126.04 mg/L, 再次住院治疗。入院后查胸部 CT 示双肺炎症可能性大, 肺炎支原体滴度 1:80 阳性, ESR 52 mm/h, 考虑肺炎, 予甲泼尼龙(1 mg/kg·d)、头孢哌酮钠舒巴坦钠(100 mg/kg·d)、阿奇霉素(10 mg/kg·d)治疗, 患儿体温逐渐正常, 入院第 4 天, 患儿左侧手指出现肿胀, 查左手 MR 平扫: 左手背局部皮下水肿, 同时复查右手 MR 平扫: 右侧第 3~5 掌指关节、近侧指间关节、近节指骨周围软组织、拇长屈肌肌腱及周周围软组织水肿, 较前范围减小, 右腕及部分掌指关节少量积液, 继续应用激素、甲氨蝶呤治疗, 同时加用白芍总苷胶囊(帕夫林), 治疗 7 天后患儿体温正常, 关节症状好转后出院。出院后规律复查, 2 月后泼尼松及其他药物逐渐减停, 期间多次复查心脏超声、CRP 及 ESR 均未见明显异常, 未再有关节症状反复。

### 2.3. 病例 3

患儿男, 2 岁, 身高 88 cm 体重 13 kg, 因“发热 1 天, 皮疹半天”入院。入院前 1 天出现发热, 热峰 40℃, 半天前出现皮疹, 伴痒感。体格检查: 全身皮肤散在红色皮疹, 伴痒感。结膜轻微充血, 无分泌物。口唇红润, 咽部黏膜充血, 心脏、肺部及腹部查体未见明显异常。辅助检查: 血常规 + CRP: WBC  $3.45 \times 10^9/L$ , N% 71.50%, RBC  $4.62 \times 10^{12}/L$ , PLT  $167.00 \times 10^9/L$ , Hb 124.00 g/L, CRP 136.34 mg/l; ESR: 44.0 mm/h; PCT 27.85 ng/mL; 肝功: AST 133.8 U/L; ALT 224.2 U/L; 体表肿物超声检查: 双侧颈部淋巴结肿大, 考虑反应增生性。心脏超声检查未见明显异常。入院诊断: 1) 黏膜皮肤淋巴结综合征(川崎病)? 2) 脓毒血症。入院后予 IVIG (2 g/kg·d), 阿司匹林(35 mg/kg·d), 头孢哌酮钠舒巴坦钠(100 mg/kg·d)抗感染, 西咪替丁保胃, 谷胱甘肽保肝等治疗, 患儿体温逐渐正常。入院第 3 天, 患儿再次出现发热, 热峰 39℃, 查体可见手足皮肤发红, 手指末端肿胀, 口唇干裂, 舌乳头突起, 双侧颈部可触及多个肿大淋巴结, 左侧明显, 大者约 2.0 cm × 2.0 cm, 质韧, 压痛。加用甲泼尼龙(2 mg/kg·d), 抗生素升级为利奈唑胺(30 mg/kg·d), 患儿体温未见明显好转。入院 5 天, 出现手足肿胀伴关节疼痛, 行走困难, 查 SF: 401.90 ng/ml; CK-MB: 30.30 U/L; CK: 22.1 U/L; PCT: 5.86 ng/mL; 肝功: AST: 43.1 U/L; ALT: 96.0 U/L; CRP: 70.58 mg/l, 考虑为 IVIG 无应答型川崎病, 予第 2 剂丙种球蛋白(2 mg/kg·d), 甲泼尼龙加量(4 mg/kg·d)

治疗, 体温等症状逐渐好转。入院第 13 天, 体温持续正常, 关节症状缓解, 患儿激素逐渐减量至口服泼尼松(1.5 mg/kg·d), 复查心脏超声未见明显异常, 病情好转后出院。出院后继续口服激素, 激素减量过程中下肢关节间断疼痛, 建议完善髋关节及左膝关节 MRI 检查, 因患儿不配合未能完成, 后未规律复诊。

### 3. 文献复习

以“川崎病”、“关节炎”、“黏膜皮肤淋巴结综合征”、“幼年特发性关节炎”、“儿童”、“Kawasaki disease”、“arthritis”、“child”为检索词, 检索中国知网、万方数据库、中华医学期刊全文数据库、维普数据库、PubMed、Web of Science 2013 年至 2023 年 3 月近 10 年的相关病例报道, 排除以不同形式重复报道的病例, 最终纳入 12 篇文献, 中文文献 5 篇[5] [6] [7] [8] [9], 英文文献 7 篇[10]-[16], 共 16 例, 加上本文报道的 3 例, 共 18 例。

#### 3.1. 一般资料

18 例患儿中, 男 10 例, 女 8 例。年龄 4 月~7 岁, 中位年龄为 2 岁。结合川崎病的诊断标准, 其中诊断为不完全性 KD 为 4 例(22.2%), 完全性 KD 为 14 例(77.8%), 本文报道的 3 例均为完全性 KD。其中 12 例患儿为 IVIG 无应答型, 占 75%。有 13 例(72.2%)患儿无冠状动脉扩张, 4 例患儿为双侧冠状动脉扩张, 1 例患儿为右侧冠状动脉扩张, 是一为 4 岁 11 月的女童, 1 例为左侧冠状动脉扩张, 为本文报道的 5 岁男童。5 例患儿的冠状动脉在病程后期均恢复正常。

#### 3.2. 关节炎表现

根据早发性和晚发性关节炎分类, 其中早发性关节炎 10 例(55.6%), 晚发性关节炎 8 例(44.4%), 其中最早的在病程第 4 天出现关节炎症状, 最晚的在病程 3 月出现关节炎症状。多关节受累为 10 例(55.6%), 少关节受累为 8 例(44.4%)。大关节、小关节均可受累, 主要累及膝关节、髋关节、踝关节、腕关节及指端关节等。

#### 3.3. 治疗及预后

所有 18 例患儿中, 2 例患儿合并有巨噬细胞活化综合征。4 例患儿合并有无菌性脑膜炎。2 例患儿合并有银屑样皮疹。所有病例均无遗留关节症状的后遗症。所有患儿均应用丙种球蛋白治疗, 有 16 例(88.9%)患儿使用激素, 8 例(44.4%)使用免疫抑制剂(包括甲氨蝶呤、环磷酰胺、环孢素等)。有 2 例应用托珠单抗治疗, 3 例应用英夫利昔单抗治疗, 其中 3 例既使用免疫抑制剂也使用单抗治疗。

### 4. 讨论

KD 是儿童期最常见的血管炎性疾病, 主要临床特征为发热、四肢末端改变、皮疹、球结膜充血、口唇皸裂、及颈部淋巴结非化脓性肿大, 还可累及全身其他系统的表现, 如心血管系统、消化系统及呼吸系统等, 累及肌肉骨骼系统可表现为关节红肿、关节痛等关节炎表现[17], 目前有 2.3%~31%的 KD 患者发生关节炎的报道[18] [19] [20] [21] [22]。

本文中 3 例均以发热起病, 符合川崎病诊断, 为 IVIG 无应答型川崎病, 应用两剂丙种球蛋白, 加用激素后体温开始正常。病例 1 的关节症状出现在发病的第 9 天, 累及左手的腕关节、腕掌关节、指间关节; 病例 2 关节症状出现在发病第 33 天, 累及右手掌指关节、近侧指间关节等多个关节, 有左手肿胀, 完善左手 MRI 后未见明显关节炎表现; 病例 3 关节症状出现在发病的第 6 天, 累及手足多个关节, 病例 1 和病例 2 在激素减量过程中出现关节症状复发, 小剂量加量后逐渐缓解, 未再反复。3 例患者炎症指标均升高, 病例 2 应用甲氨蝶呤治疗, 所有患儿均未使用单抗类药物。

KD 相关性关节炎可分为早发性和晚发性两大类,早发性关节炎通常起病较急,在发病 10 天内发生,通常累及多关节,晚发性关节炎起病较慢,多在病程 10 天后起病,多发生在承重的大关节,特别是膝关节和踝关节等[23]。但多数研究发现,KD 相关性关节炎发生于病程的急性及亚急性期,以少关节受累最为常见。Gong 等人[19]对 31 例急性期 KD 合并关节炎的分析发现,55%的为少关节受累,45%为多关节受累。Peng 等人[22]对 1420 例 KD 患者进行回顾性队列分析研究发现,有 151 患者(10.63%)合并有关节炎,有 123 例(81.45%)为早发性关节炎,28 例(18.54%)为晚发性关节炎,其中 101 例(66.9%)为少关节受累,50 例(33.1%)为多关节受累,且大多数为大关节受累。Álvarez 等人[20]回顾性分析 42 例 KD 患者,合并关节炎者有 7 例(16%),其中少关节占 57%,单关节占 29%,多关节占 14%。一般来说,KD 合并的关节炎以下肢受累的少关节最常见,但 Guleria 等人[24]回顾性分析 865 名 KD 患者,合并关节炎的概率为 4.6% (40 例),其中 1 例为颈部关节受累。Jen 等人[25]报道 1 例 5 岁男孩,KD 治疗好转出院后 5 天因“发热 2 天伴颈部疼痛、僵硬”再次入院,查体可见双侧结膜充血,口唇干裂、颈部淋巴结肿大、尿道口红斑、肛周皮肤脱屑、颈部伸展困难,完善关节 MRI 显示双侧寰枕关节、寰枢椎和颞下颌关节积液,考虑 KD 复发的情况下合并颈椎和双侧颞下颌关节炎。Runel-Belliard 等人[26]也报道 1 例,以“发热、斜颈”为最初表现的川崎病合并关节炎患儿。本文 3 例患儿中,病例 1 和病例 3 的关节症状分别发生在起病的第 9 天和第 6 天,为早发性关节炎,病例 2 发生在起病的第 33 天,为晚发性关节炎。3 例均为多关节受累,其中病例 1 和 3 为大关节受累。

川崎病主要累及学龄期及学龄前期儿童,研究发现有关节受累 KD 患者和无关节受累 KD 患者年龄之间的存在显著差异,关节炎在年龄较大者中更容易发生[22]。Guleria [24]等人通过研究发现,KD 合并关节炎的患者年龄均在 1 岁以上,并且他们还发现,有关节炎累及的 KD 患儿多以男性为主,这与 Álvarez 等人[4]的结果一致,但与 Gong 等人[3]所认为的女性为主不同。本文的 3 例患儿,其中两例为男性,1 例为女性,年龄均在 1 岁以上,但在文献复习的病例中,最小的年龄为 4 个月,与 Guleria 等人的研究不符。

目前的研究表明,KD 相关性关节炎在临床表现上表现为关节肿胀、疼痛,但大多数是良性和自限的,目前没有特定的治疗方案,也不会留下后遗症。一般关节炎症状可随着 KD 的治疗而改善,非甾体类抗炎药可以考虑作 KD 相关关节炎的首选治疗药物,Gong 等人[3]发现,88%的儿童在接受 IVIG 联合阿司匹林治疗后,无论涉及的关节数量或分布如何,关节炎都可迅速地得到缓解。有 10%的患者需要持续 2 周的非甾体抗炎药治疗。Lee 等人[18]通过对 KD 合并关节炎的患儿进行回顾性分析得出应用 IVIG 后 KD 合并关节炎的发病率有所下降。Álvarez 等人[20]回顾性分析 42 例 KD 患者,关节炎发生率为 7 例(16%),7 例患者在应用 IVIG 和非甾体抗炎药治疗后均没有关节后遗症,其认为 IVIG 和非甾体抗炎药可以有效预防或减少关节炎的进展。研究认为,早发性关节炎与预后不良有关[27],Peng 等人[22]发现,早发性关节炎的 WBC 明显高于晚发性关节炎,早发性关节炎 KD 患者冠状动脉病变的发生率(30.08%)高于晚发性关节炎患者(10.71%)。但 Andreia 等人[21]认为,早发性关节炎对 IVIG 的治疗反应良好,晚发性关节炎与难治性 KD 有关。KD 合并关节炎会导致患儿的全身炎症反应会更明显,例如 CRP、WBC 及 PLT 的升高,Hb 的降低[22]。苏德泉等人[28]对 454 例 KD 的患儿进行了研究,认为 KD 合并关节炎的炎症反应会更强烈,炎症指标更高,更易发生难治性川崎病,需要加用糖皮质激素治疗。同样,Fan 等人[15]报道的两例 KD 合并关节炎的患儿在应用第 2 剂 IVIG 后仍有持续性的关节疼痛,在糖皮质激素逐渐减量 4 周后症状得到缓解,因此他们认为,低剂量的糖皮质激素可能是 KD 合并关节炎的有利治疗选择。在本文中,三例患儿均在加用激素后关节症状得到缓解,减量过程中易反复。另外,在应用非甾体类抗炎药及糖皮质激素治疗后且疗效均不满意的情况下,可酌情考虑选用环孢素(CSA)进行治疗。Ito [14]等人报道 1 例



KD 合并关节炎的 2 岁女孩, 在发病第 4 天出现关节症状, 应用两剂 IVIG 联合阿司匹林治疗后仍有关节疼痛, MRI 显示双侧髋关节、膝关节和踝关节滑膜增强, 发病第 10 天时加用 CSA 治疗, 1 月后关节症状缓解, 3 月后复查 MRI 无明显异常。英夫利昔单抗在临床上多用于对 IVIG 无应答型川崎病的治疗, 人们认为也可以作为川崎病合并关节炎的可选药物之一, Guleria 等人[24]回顾性分析发现一例应用英夫利昔单抗治疗的患者, 但英夫利昔单抗价格昂贵, 经济成本较高, 使用率较少。

SoJIA 一种自身免疫性疾病, 主要临床表现为发热、皮疹、关节炎、浆膜炎及肝脾肿大、淋巴结肿大[29]。SoJIA 和 KD 没有特异性诊断方式, 多依据临床表现、实验室检查及影像学检查, 只要达到标准即可诊断[30]。SoJIA 及 KD 均可表现为发热、皮疹、淋巴结肿大等症状, 两者有相似的 CRP、WBC 及 PLT 增多, 低白蛋白、贫血等, 因此两者在临床上鉴别起来比较困难[31]。有学者认为[32], 两者为同一疾病的不同谱系。但 KD 相关性关节炎发生在疾病的急性期, 特点是自限性或在 IVIG 治疗后 2 周内消退, SoJIA 则为延长性。Dong 等人[16]通过分析发现, 被误诊为 KD 的 SoJIA 患者早期通常被诊断为不完全性川崎病(Incomplete Kawasaki Disease, IKD), 但其发热时间长且不伴有结膜炎表现。IKD 患者合并巨噬细胞活化综合征(Macrophage Activation Syndrome, MAS)应考虑 SoJIA。临床医生常根据心脏超声示冠状动脉扩张来区分 SoJIA 和 KD, 冠状动脉扩张常有助于 KD 的诊断。但 SoJIA 也可造成多脏器损害, 甚至可引起血管系统的改变, 如冠状动脉的扩张。Alain 等[33]报道 4 例 SoJIA 合并冠状动脉扩张患儿, 他们最初均误诊为 KD, 在静脉应用 IVIG 后症状均没有明显的好转, 其中 3 例需要生物制剂的治疗。我国学者李胜男等[34]也报道 5 例 SoJIA 合并冠状动脉扩张的患儿, 3 例为单侧冠状动脉扩张, 2 例为双侧冠状动脉扩张, 其中有 4 例在疾病早期误诊为 IKD, 应用 IVIG 后效果欠佳, 考虑为 SoJIA 合并冠状动脉扩张, 这 5 例患儿经治疗后症状均得到缓解。SoJIA 和 KD 合并的关节炎, 根据关节 MRI 较难区分, 但 KD 合并的关节炎多为自限性, 临床症状比 SoJIA 轻, 不易造成骨侵蚀和骨髓水肿, 不会引起严重的关节损伤破坏[23]。Rigante [35]等人报道 1 例 3 个月的患儿因 IKD 入院接受了 3 个周期的 IVIG 和阿司匹林及激素治疗后好转出院。出院 10 个月后因发热、皮疹再次入院, 考虑为 IKD, 应用 IVIG 和阿司匹林后患儿发热、皮疹未见明显好转, 伴有双手肿胀、疼痛, 考虑为 SoJIA, 应用激素后逐渐好转。关节炎认为是细胞因子风暴引起的局部炎症反应。KD 合并关节炎患者的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 和 IL-6 显著升高[24]。有部分学者[14][36][37]用细胞因子和 SF 来区分 KD 和 SoJIA。KD 患者血清 IL-6 水平较高, IL-18 水平较低。相反, SoJIA 患者血清中 IL-6 水平较低, 而 IL-18 较高。但 Ito 等[14]连续监测了 1 例 KD 合并关节炎患儿的 IL-18 水平发现, 其最高水平与 SoJIA 患者相比并没有明显升高。SF 为急性时相蛋白, 当机体处于炎症状态时其水平可增高[38]。张玉杰等人[39]通过回顾性研究认为 SF 对 IVIG 无应答型川崎病有预测作用。Mizuta 等人[40]回顾性分析 228 名 KD 患者(12 名 KD 合并关节炎患者)和 81 名 SoJIA 患者(4 名最初误诊为 KD 的 SoJIA 患者)得出, SoJIA 患者 SF 水平及乳酸脱氢酶水平(LDH)显著高于 KD。在 KD 患者中, IVIG 无应答型川崎病的 SF 显著高于有反应型, 但对于合并关节炎以及冠状动脉扩张的患者, SF 水平无明显差异。但日本学者[41]发现, 在 KD 合并关节炎的患儿中, IL-18 和 SF 升高表示为难治性 KD, 通常需要生物制剂的治疗。他们认为 IL-18 和 SF 可客观预测 KD 合并关节炎的治疗效果。这与观点一致。Noto 等人[10]报道 1 例 IL-18 及 SF 极高的 IKD 合并关节炎的患儿。因此我们需要认识到血清 IL-18 和 SF 较高的患者中也存在 KD。所以需要对新生物标志物进一步的研究, 以便在疾病进展的早期阶段清楚地区分 SoJIA 和 KD。

目前 KD 合并关节炎的发病机制尚不明确, 可能是因为 KD 患者亚急性期存在免疫功能失调, 机体处于免疫活化状态, 产生并分泌自身抗体, 导致关节受累。针对 KD 合并关节炎的临床研究较少, 其治疗多依据原发病的治疗方案, 因此期待更多针对 KD 相关性关节炎发病机制的研究, 从而更好的指导用药。



## 参考文献

- [1] Gorelik, M., Chung, S.A., Ardalan, K., *et al.* (2022) 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Kawasaki Disease. *Arthritis & Rheumatology*, **74**, 586-596. <https://doi.org/10.1002/art.42041>
- [2] 李彩凤. 重视全身型幼年特发性关节炎的诊治[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(21): 1604-1607.
- [3] Consolaro, A., Varnier, G.C., Martini, A., *et al.* (2015) Advances in Biomarkers for Paediatric Rheumatic Diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, **11**, 265-275. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.208>
- [4] Gohar, F., Kessel, C., Lavric, M., *et al.* (2016) Review of Biomarkers in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Helpful Tools or Just Playing Tricks. *Arthritis Research & Therapy*, **18**, Article No. 163. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1069-z>
- [5] 刘蕾, 宋晓翔, 封其华. 川崎病合并关节炎 2 例报告并文献复习[J]. 临床儿科杂志, 2022, 40(1): 58-62.
- [6] 崔宁迅, 陈如月, 林强, 等. 以川崎病起病的全身型幼年特发性关节炎 3 例[J]. 江苏医药, 2021, 47(12): 1291-1295.
- [7] 蒋树娟, 高晓音, 范玲玲, 等. 丙种球蛋白非敏感型川崎病合并严重关节炎及关节腔积液两例[J]. 新医学, 2021, 52(3): 212-216.
- [8] 汤昔康, 陈泽楷, 覃丽君. 川崎病合并幼年特发性关节炎一例[J]. 新医学, 2014, 45(11): 776-778.
- [9] 邹丽霞, 卢美萍, 郭莉, 等. 托珠单抗治疗不完全川崎病合并全身型幼年特发性关节炎一例[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(6): 715-716.
- [10] Noto, T., Seto, H., Fukuhara, J., *et al.* (2018) A Case of Incomplete Kawasaki Disease with Extremely High Serum Ferritin and Interleukin-18 Levels. *BMC Pediatrics*, **18**, Article No. 386. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1365-7>
- [11] Hoole, T.J., Athapathu, A.S. and Abeygunawardene, A.D. (2022) A Sri Lankan Infant with Immunoglobulin Resistant Incomplete Kawasaki Disease with a Vesicular Psoriasiform Rash, Hypertension and Late Onset Small Joint Arthritis: A Case Report. *BMC Pediatrics*, **22**, Article No. 444. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03510-z>
- [12] Luo, H.H., Fan, G.Z., Wu, Y.F., *et al.* (2022) Grisel Syndrome and Peripheral Arthritis Simultaneously Occurred in a 7-Year-Old Chinese Boy with Kawasaki Disease. *Archives of Medical Science*, **18**, 816-819. <https://doi.org/10.5114/aoms/148123>
- [13] Dogra, S., Gehlot, A., Suri, D., *et al.* (2013) Incomplete Kawasaki Disease Followed by Systemic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis—The Diagnostic Dilemma. *Indian Journal of Pediatrics*, **80**, 783-785. <https://doi.org/10.1007/s12098-012-0893-7>
- [14] Ito, T., Hoshina, T., Taku, K., *et al.* (2019) Kawasaki Disease-Related Arthritis with Synovial Involvement. *Pediatrics International*, **61**, 98-99. <https://doi.org/10.1111/ped.13721>
- [15] Fan, L., Lv, H., Jiang, S., *et al.* (2021) Low-Dose Prednisone Treatment for IVIG-Resistant Kawasaki Disease with Severe Arthritis and Joint Effusion in Two 3-Year-Old Children. *Case Reports in Pediatrics*, **2021**, Article ID: 6618346. <https://doi.org/10.1155/2021/6618346>
- [16] Mitsui, K., Fukuhara, D., Kimura, T., *et al.* (2022) Psoriasiform Eruption with Arthritis Post Infliximab Use in Kawasaki Disease. *Pediatrics International*, **64**, e15232. <https://doi.org/10.1111/ped.15232>
- [17] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华医学会儿科学分会风湿学组, 中华医学会儿科学分会免疫学组, 等. 川崎病诊断和急性期治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(1): 6-13.
- [18] Lee, K.Y., Oh, J.H., Han, J.W., *et al.* (2005) Arthritis in Kawasaki Disease after Responding to Intravenous Immunoglobulin Treatment. *European Journal of Pediatrics*, **164**, 451-452. <https://doi.org/10.1007/s00431-005-1653-8>
- [19] Gong, G.W., McCrindle, B.W., Ching, J.C., *et al.* (2006) Arthritis Presenting during the Acute Phase of Kawasaki Disease. *The Journal of Pediatrics*, **148**, 800-805. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.01.039>
- [20] Álvarez, E.P., Rey, F., Peña, S.C., *et al.* (2017) Has Joint Involvement Lessened in Kawasaki Disease. *Reumatología Clínica*, **13**, 145-149. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2016.04.004>
- [21] Martins, A., Conde, M., Brito, M., *et al.* (2018) Arthritis in Kawasaki Disease: A Poorly Recognised Manifestation. *Journal of Paediatrics and Child Health*, **54**, 1371-1374. <https://doi.org/10.1111/jpc.14102>
- [22] Peng, Y., Liu, X., Duan, Z., *et al.* (2019) Prevalence and Characteristics of Arthritis in Kawasaki Disease: A Chinese Cohort Study. *Clinical and Experimental Medicine*, **19**, 167-172. <https://doi.org/10.1007/s10238-019-00547-w>
- [23] Izumi, G., Narugami, M., Saita, Y., *et al.* (2011) Arthritis Associated with Kawasaki Disease: MRI Findings and Serum Matrix Metalloproteinase-3 Profiles. *Pediatrics International*, **53**, 1087-1089. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2011.03393.x>

- [24] Guleria, S., Pilia, R.K., Jindal, A.K., *et al.* (2020) Clinico-Laboratory Profile of Kawasaki Disease with Arthritis in Children. *European Journal of Pediatrics*, **179**, 875-879. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03582-y>
- [25] Jen, M., Brucia, L.A., Pollock, A.N., *et al.* (2006) Cervical Spine and Temporomandibular Joint Arthritis in a Child with Kawasaki Disease. *Pediatrics*, **118**, e1569-e1571. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1089>
- [26] Runel-Belliard, C., Lasserre, S., Quinet, B., *et al.* (2009) [Febrile Torticollis: An Atypical Presentation of Kawasaki Disease]. *Archives de Pédiatrie*, **16**, 115-117. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2008.11.015>
- [27] Duzova, A., Topaloglu, R., Keskin, M., *et al.* (2004) An Unusual Pattern of Arthritis in a Child with Kawasaki Syndrome. *Clinical Rheumatology*, **23**, 73-75. <https://doi.org/10.1007/s10067-003-0828-9>
- [28] 苏德泉, 黄宏琳, 卓志强, 等. 儿童川崎病合并关节炎的患病率和临床特征比较[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(9): 802-805.
- [29] 周纬, 赖建铭, 唐雪梅, 等. 全身型幼年特发性关节炎诊断与治疗中国专家共识(2019年版) [J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(12): 969-976.
- [30] 张玉娟, 陈冠宏, 刘婉璐, 等. 川崎病与全身型幼年特发性关节炎患儿的临床实验室指标对比分析[J]. 中国基层医药, 2022, 29(9): 1349-1354.
- [31] 曹阳, 刘力. 儿童川崎病与关节炎关系的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2016, 43(8): 611-613.
- [32] Go, E., van Veenendaal, M., Manlhiot, C., *et al.* (2021) Kawasaki Disease and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis—Two Ends of the Same Spectrum. *Frontiers in Pediatrics*, **9**, Article 665815. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.665815>
- [33] Lefèvre-Utile, A., Galeotti, C. and Koné-Paut, I. (2014) Coronary Artery Abnormalities in Children with Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *Joint Bone Spine*, **81**, 257-259. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.09.004>
- [34] 李胜男, 赖建铭, 康闻, 等. 全身型幼年型特发性关节炎合并冠状动脉扩张 5 例临床分析[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(5): 462-465.
- [35] Rigante, D., Valentini, P., Onesimo, R., *et al.* (2010) Incomplete Kawasaki Syndrome Followed by Systemic Onset-Juvenile Idiopathic Arthritis Mimicking Kawasaki Syndrome. *Rheumatology International*, **30**, 535-539. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-0960-1>
- [36] Takahara, T., Shimizu, M., Nakagishi, Y., *et al.* (2015) Serum IL-18 as a Potential Specific Marker for Differentiating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis from Incomplete Kawasaki Disease. *Rheumatology International*, **35**, 81-84. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3059-2>
- [37] Xia, Y., Cui, P., Li, Q., *et al.* (2017) Extremely Elevated IL-18 Levels May Help Distinguish Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis from Other Febrile Diseases. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **50**, e5958. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20165958>
- [38] 陈晨, 邹善华. 铁蛋白临床价值的研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2016, 39(5): 438-441.
- [39] 张玉杰, 白海涛, 陈培玲. 血清铁蛋白对两种球蛋白无反应型川崎病的预测价值及新预测模型的建立[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(12): 1080-1085.
- [40] Mizuta, M., Shimizu, M., Inoue, N., *et al.* (2016) Serum Ferritin Levels as a Useful Diagnostic Marker for the Distinction of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Kawasaki Disease. *Modern Rheumatology*, **26**, 929-932. <https://doi.org/10.3109/14397595.2016.1159120>
- [41] Kanemasa, H., Nanishi, E., Takada, H., *et al.* (2021) Overlapping Features in Kawasaki Disease-Related Arthritis and Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis: A Nationwide Study in Japan. *Frontiers in Pediatrics*, **9**, Article 597458. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.597458>