

# 川崎病合并溶血性贫血1例报告并文献复习

张 新, 褚红艳

青岛大学, 山东 青岛

Email: xinzhang0729@163.com

收稿日期: 2021年6月7日; 录用日期: 2021年6月28日; 发布日期: 2021年7月9日

## 摘 要

目的: 探讨川崎病的少见并发症溶血性贫血的发病机制、临床特征以及治疗后效果, 提高对该病的认识, 做到早期识别及治疗。方法: 应用回顾性分析的方法, 报道1例川崎病合并溶血性贫血患儿的临床表现、体格检查、实验室检查及治疗反应并结合相关文献进行分析。结果: 7月男性患儿, 主要表现为发热、皮疹、眼结合膜充血、口唇干裂及手足硬肿, 心脏超声示双侧冠状动脉扩张, 应用丙种球蛋白治疗出现血红蛋白降低、网织红细胞计数升高, 直接抗人球蛋白阳性, 应用激素治疗后血红蛋白升至正常水平。结论: 溶血性贫血是川崎病应用丙种球蛋白治疗后的少见的并发症, 接受高剂量的患者出现溶血的风险更大, 临床认识不足, 早期识别和积极治疗不良反应具有重要意义。

## 关键词

川崎病, 溶血性贫血, 儿童

# Kawasaki Disease Complicated with Hemolytic Anemia: A Case Report and Literature Review

Xin Zhang, Hongyan Chu

Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: xinzhang0729@163.com

Received: Jun. 7<sup>th</sup>, 2021; accepted: Jun. 28<sup>th</sup>, 2021; published: Jul. 9<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

**Objective:** To investigate the pathogenesis, clinical characteristics and treatment effect of hemo-

lytic anemia, a rare complication of Kawasaki disease, so as to improve the understanding of this disease and achieve early recognition and treatment. **Methods:** Retrospective analysis was performed to report the clinical manifestations, physical examination, laboratory examination and treatment response of a child with Kawasaki disease complicated with hemolytic anemia. **Results:** July male children, mainly characterized by fever, rash, eye combined with membrane hyperemia, lip weather-shack, and brothers hard swollen, echocardiogram in bilateral coronary artery expansion, application of gamma globulin treatment appear lower hemoglobin, reticulocyte count, anti globulin positive people directly, hemoglobin rose to normal level after application of hormone treatment. **Conclusion:** Hemolytic anemia is a rare complication of Kawasaki disease after the application of gamma globulin therapy. Patients receiving high dose of hemolysis are at greater risk of hemolysis, and clinical understanding is insufficient. Early identification and active treatment of adverse reactions are of great significance.

## Keywords

Kawasaki Disease, Hemolytic Anemia, Children

Copyright © 2021 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), 又称为黏膜皮肤淋巴结综合征(mucocutaneous lymph node syndrome, MCLS), 是 1967 年日本川崎富作医师首选报道, 并以其命名的疾病[1]。临床表现多样, 主要为发热、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[2]。目前的一线的治疗方案是丙种球蛋白(2 g/kg)联合阿司匹林, 可以降低冠状动脉损害的发生率。但是丙种球蛋白治疗后发生免疫性溶血性贫血是其罕见的并发症。本文报道了 1 例川崎病合并溶血性贫血患儿并结合相关文献复习, 旨在使临床医师早期识别、早期治疗。

## 2. 临床资料

患儿, 女, 7 月, 因“发热伴皮疹 5 天”于 2020 年 3 月于青岛大学附属医院入院。入院前 5 天出现发热, 热峰 39.4℃, 4 次/天, 伴全身散在浅红色皮疹, 伴眼红、口唇发红、干裂, 4 天前就诊于当地医院, 予“抗感染”治疗后效果欠佳。入院前 1 天就诊于我院门诊, 完善血常规示: 白细胞数  $13.31 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞数  $7.51 \times 10^9/L$ , 血小板  $202 \times 10^9/L$ , 血红蛋白 76 g/L, CRP 19.93 mg/L; 为求系统治疗以川崎病待排收入院。患儿自发病以来, 神志清, 精神欠佳, 饮食及睡眠一般, 大小便未见明显异常, 体重无明显增减。

**体格检查:** T: 37℃, P: 120 次/分, R: 29 次/分; WT: 10 kg, 神志清, 精神可。眼结合膜轻度充血, 口唇红。双肺呼吸音粗, 无啰音。心率 120 次/分, 心音有力, 各瓣膜区未闻及杂音。腹软, 无压痛及反跳痛, 肝脾未及。手足略硬肿。双下肢无浮肿。神经系统查体无异常。

**实验室检查:** 血常规 + CRP: 白细胞数  $20.37 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞数  $7.91 \times 10^9/L$ , 血小板  $247 \times 10^9/L$ , 血红蛋白 72 g/L, CRP 49.05 mg/L; 降钙素原: 0.47 ng/ml; 网织红细胞计数:  $0.024 \times 10^{12}/L$ ; 血沉: 29 mm/H; 直接抗人球蛋白实验: 阳性; 贫血相关检测: 维生素 B12: 97.46 pmol/L, 余无异常; 肝功、肾功、电解质、EB 病毒抗体、尿常规、粪便常规未见异常。胸部 CT: 双肺支气管血管束略增粗、模糊; 双侧腋下

多发略大淋巴结; 心脏超声示: 左冠状动脉主干近端内径约 0.27 mm, 回旋支约 0.21 mm, 右冠状动脉主干近端内径约 0.28 mm。

入院后诊断为“川崎病; 溶血性贫血”, 入院后予丙种球蛋白(1 g/kg)同时辅以阿司匹林(45 mg/kg × 3 天)→(5 mg/kg 至出院)、双嘧达莫抗凝及抗感染治疗, 患儿存在溶血性贫血, 予甲强龙(1 mg/kg)调节免疫反应, 共住院治疗 10 天后患儿症状好转出院。出院后继续口服醋酸泼尼松并逐渐减量, 小剂量阿司匹林及双嘧达莫抗凝并定期检测血红蛋白水平, 逐渐升至正常水平, 持续监测心脏超声冠状动脉直径恢复至正常水平。目前仍在持续随访过程中。

### 3. 讨论

川崎病是发达国家小儿后天性获得性心脏病的常见病因, 多发于 5 岁以下患儿, 且以男孩多见[3] [4]。其发病率呈逐年上升趋势, 日本 2012 年 5 岁以下儿童的发病率为 264.8/100,000 [5]。根据 2017 年指南, 依据发热>5 d 以上同时合并≥4 项主要临床特征可以确诊为 KD, 同时对于症状典型者, 有经验的医生可以在热程 3 d 作出诊断。

川崎病患儿的主要病理改变是全身中小血管的炎性病变, 尤其容易累及冠状动脉。目前川崎病的发病机制尚不明确, 研究表明, 可能与免疫活化、炎症因子、血管内皮损伤、感染及遗传等多种因素相关[6]。冠状动脉瘤破裂是 KD 的严重的并发症, 目前国际一线治疗方法为丙种球蛋白联合阿司匹林。如果第一次注射后发热持续时间 ≥ 36 小时, 则可再次给予 IVIG 治疗, 大约 10%~20%的患儿初始应用丙种球蛋白治疗后出现持续发热。丙种球蛋白治疗川崎病的作用机制可能与抑制免疫炎症因子的释放以及调节 T、B 淋巴细胞的功能等相关[4]。川崎病产生抗红细胞自身抗体, 发生溶血性贫血的机制可能与 Ts 功能低下, Th 功能亢进相关[7]。

1986 年, Bunin 等人首次报道了川崎病合并自身免疫性溶血性贫血[8]。文献显示, 在接受 IVIG 治疗的患者中发生率为 1.6%, 易发生在应用大剂量(2~4 g/Kg/次)治疗的患者中[9] [10]。Nolan 等人总结了 10 例川崎病患儿均应用第二剂丙种球蛋白后出现溶血性贫血, 且剂量越高症状越严重, 约 2/3 的患者需要输血治疗[11] [12]。文献表明非 O 型血的人易发生溶血, 因血清中的 A/B 抗原少, 输注丙种球蛋白后中和抗体的能力下降[13]。Nakagawa 等人报道了 12 例中有 6 例(50%)发生于 A 型血, 其中 Shimomura 报道了 1 例 3 岁 A 型 KD 合溶血性贫血患儿, 在血清检测出不规则 IgM 抗体, 滴度为: 1:64, 且在红细胞上检测到 M 抗原, 表明抗 M 抗体也参与了 HA 的发展[14] [15]。

丙种球蛋白输注相关的溶血事件定义应用丙种球蛋白后 Hb 减少>10 g/L, 伴有支持溶血的免疫血液学或生化检查[12]。该患儿以发热、眼结合膜充血、皮疹、手足硬肿为主要表现, 且心脏超声提示冠状动脉扩张, 诊断川崎病明确。患儿在应用丙种球蛋白后血红蛋白持续下降, 完善网织红细胞计数示明显升高, Coomb's 试验示: 直接抗人球蛋白试验阳性, 考虑出现丙种球蛋白相关溶血。报道的 KD 合并溶血性贫血患儿应用中、短程激素治疗后血红蛋白可出现不同程度的恢复[16]。该患儿诊断明确后加用加用糖皮质激素治疗, 持续监测血常规变化, 患儿贫血逐渐恢复至正常水平, 未应用血液制品且未发生不良结局。

丙种球蛋白应用后溶血性贫血比较少见, 也可能因轻中度贫血症状不明显而容易漏诊, 亦或是川崎病合并了自身免疫性溶血性贫血; 关于儿童丙种球蛋白相关溶血的文献更少。本研究中患儿应用 1 g/Kg/次的剂量便发生了溶血, 因此, 诊断为川崎病的患儿应密切监测血液学检查, 因为川崎病本身易合并贫血, 应用丙种球蛋白治疗的过程中也可能发生溶血, 血红蛋白在治疗过程中不升反降需格外注意。

### 参考文献

- [1] 李东秀, 黄植宁. 小儿川崎病病因及发病机制研究现状[J]. 中外医学研究, 2021, 19(7): 191-194.

- [2] 李福钱. 川崎病的临床诊断与治疗进展[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2021, 5(10): 135-138.
- [3] 路振, 张玉玲. 小儿川崎病发病机制及临床诊治的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(10): 1982-1987.
- [4] 隋坤鹏, 孙一丹, 王海燕, 等. 川崎病治疗研究的新进展[J]. 医学综述, 2021, 27(1): 110-115.
- [5] 林瑶, 李晓惠, 石琳, 等. 2017年版《川崎病的诊断、治疗及远期管理——美国心脏协会对医疗专业人员的科学声明》解读[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(9): 641-648.
- [6] 范雪, 徐明国. 川崎病发病机制及治疗研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(5): 339-344.
- [7] Panzarino, V., Estrada, J., Benson, K., et al. (1993) Autoimmune Hemolytic Anemia after Kawasaki Disease in a Child. *International Journal of Hematology*, **57**, 259-263.
- [8] Bunin, N.J., Carev, E.R. and Sullivan, D.B. (1986) Autoimmune Hemolytic Anemia in Association with Kawasaki Disease. *The American Journal of Pediatric Hematology Oncology*, **8**, 351-353.
- [9] Desborough, M.J., Miller, J., Thorpe, S.J., et al. (2014) Intravenous Immunoglobulin-Induced Haemolysis: A Case Report and Review of the Literature. *Transfusion Medicine*, **24**, 219-226. <https://doi.org/10.1111/tme.12083>
- [10] Guo, Y., Tian, X., Wang, X., et al. (2018) Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Frontiers in Immunology*, **9**, 1299. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01299>
- [11] Berard, R., Whittemore, B. and Scuccimarrì, R. (2012) Hemolytic Anemia Following Intravenous Immunoglobulin Therapy in Patients Treated for Kawasaki Disease: A Report of 4 Cases. *Pediatric Rheumatology*, **10**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-10-10>
- [12] Nolan, B.E., Wang, Y., Pary, P.P., et al. (2018) High-Dose Intravenous Immunoglobulin Is Strongly Associated with Hemolytic Anemia in Patients with Kawasaki Disease. *Transfusion*, **58**, 2564-2571. <https://doi.org/10.1111/trf.14879>
- [13] 姜健, 宋学文, 张秋业. 川崎病合并自身免疫性溶血性贫血一例[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(6): 465-466.
- [14] Shimomura, M., Okura, Y., Ohta, O., et al. (2020) Autoimmune Haemolytic Anaemia Caused by Anti-M Antibody in a Patient with Kawasaki Disease. *Modern Rheumatology Case Reports*, **4**, 99-101. <https://doi.org/10.1080/24725625.2019.1681654>
- [15] Nakagawa, M., Watanabe, N., Okuno, M., et al. (2000) Severe Hemolytic Anemia Following High-Dose Intravenous Immunoglobulin Administration in a Patient with Kawasaki Disease. *American Journal of Hematology*, **63**, 160-161. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8652\(200003\)63:3<160::AID-AJH11>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8652(200003)63:3<160::AID-AJH11>3.0.CO;2-4)
- [16] 周巧云, 方培荣. 病毒性肝炎合并川崎病、溶血性贫血一例[J]. 中华传染病杂志, 1994(2): 125.