

川崎病 (Kawasaki Disease, KD)

皮肤粘膜淋巴结综合征 (Mucocutaneous lymph node syndrome, MCLS)

重庆医科大学儿科学院 内科教研室
唐雪梅 教授

主要内容

- 概述
- 病因及发病机理
- 病理
- 临床表现*
- 实验室检查
- 诊断标准（日本、美国、中国）*
- **不完全KD, IVIG无反应KD**
- 治疗及预后*
- 并发心脏病变的危险因素

概述

川崎病为全身性血管炎，主要影响中动脉，又称为皮肤粘膜淋巴结综合征

- 1967年川崎先生（Tomisaku Kawasaki）在日本对本病作了详细报导，1976年我国首例川崎病报导，发病率逐年增多，呈散发或小流行
- 全世界均有发病，以亚洲为主
- 80%为5岁以下，平均发病年龄1.5岁，男:女=1.5:1
- 20%的病例发生冠状动脉损害，在日本和美国是首位继发性心脏病

病因和发病机制

- 病因：流行病学、临床表现支持感染
- 发病机制：**微生物超抗原**激活具有遗传易感性患儿的T细胞，引发异常免疫反应，导致免疫性损伤。
- **超抗原**包括葡萄球菌肠毒素，链球菌红斑毒素，中毒性休克综合征毒素-1等。

病因和发病机制



病理

血管炎, 累及小, 中, 大动脉, 易累及冠状动脉

- I 期：1-2周，大、中、小血管炎和血管周围炎，白细胞浸润和水肿；以T淋巴细胞为主；
- II 期：2-4周，主要影响中动脉，弹力纤维及肌层断裂和坏死，血栓形成，发生动脉瘤；
- III 期：4-7周，中动脉发生肉芽肿；
- IV 期：7周-数年，血管内膜增厚，出现瘢痕，阻塞的动脉可再通。

临床表现

发热伴：

- (1) 多形性皮疹
- (2) 眼结膜充血
- (3) 唇及口腔粘膜充血，唇皸裂和杨梅舌
- (4) 颈淋巴结肿大
- (5) 四肢变化：掌跖红斑，肢端硬肿，指趾端脱皮

其他：白细胞尿，肝功损害，贫血，神经系统症状

注意警惕并发 **巨噬细胞活化综合症**
(Macrophage activation syndrome, MAS)



唇樱红



肢端硬性肿胀



球结膜充血，草莓舌

肢端甲下膜状脱屑



疫苗接种处红斑

实验室检查

无特异性实验室检查

- 血液学检查：WBC↑，中性粒细胞↑和核左移；轻度贫血，血小板↓；急性期反应物（CRP，SR）。
- 免疫学检查：血清IgG↑，IgA↑，IgM↑，IgE↑；CIC↑；IL-6↑，IL-1↑，TNF-α↑
- 心电图：ST-T改变，心动过速，心肌梗死图象。
- 胸片：肺纹理增多，模糊或有片状影，心影可扩大。
- 超声心动图（2~3周）：可见心包积液，左室增大，返流；可有冠状动脉扩大，狭窄和瘤形成。
- 冠状动脉造影：可了解冠状动脉病变程度。

诊断标准

发热 5 天以上 + 以下5项中的4项即可确诊：

- (1) 四肢变化：掌跖红斑，肢端硬肿，指趾端脱皮。
- (2) 多形性皮疹。
- (3) 眼结膜充血。
- (4) 唇及口腔粘膜充血，唇皸裂和杨梅舌。
- (5) 颈淋巴结肿大

不足5项，而有冠状动脉损害者也可确诊

不典型KD？不完全KD？如何诊断？

KD 诊断指南（日本，2002，第五版）

其症状可分为两类：主要症状和其他重要症状或表现。

主要症状：

- 1 发热≥5 d(包括对治疗有反应而发热不足5 d 的病例)；
- 2 双眼结膜充血(无渗出物)；
- 3 唇和口腔改变：口唇潮红、皸裂、杨梅舌、口腔及咽部粘膜弥漫性充血；
- 4 多形皮疹；
- 5 四肢末端改变：(急性期)掌跖发红、指(趾)端硬肿，(恢复期)指(趾)端甲床及皮肤移行处膜样脱皮；
- 6 急性颈部非化脓性淋巴结肿大，常为单侧，直径> 1.5cm。

满足上述6项中5项及以上者即可诊断：

具备4项者，若二维超声心动图或冠状动脉造影发现冠状动脉瘤或冠状动脉扩张者也可诊断。

KD 诊断指南 (日本, 2002, 第五版)

其他重要症状或表现:

在对疑诊病例的临床评估中应考虑以下症状和表现:

- 1、**心血管系统**: 听诊(心脏杂音、奔马律、心音遥远), 心电图改变(PR/QT 间期延长、异常 Q 波、QRS 低电压、ST-T 波改变或心律失常), 胸片(心脏扩大), 二维超声心动图(心包积液、冠状动脉瘤), 除冠状动脉外的其他周围动脉瘤(如腋动脉), 心绞痛或心肌梗塞;
- 2、**胃肠道系统**: 腹泻、呕吐、腹痛、胆囊积液、麻痹性肠梗阻、轻度黄疸、血清转氨酶值轻度上升;
- 3、**血液系统**: 白细胞增多伴核左移、血小板增多、红细胞沉降速率加快、C 反应蛋白升高、低蛋白血症、 α_2 -球蛋白增加、轻度贫血;
- 4、**泌尿系统**: 蛋白尿、尿沉渣中白细胞增多;
- 5、**皮肤系统**: 卡介苗(BCG)接种部位红斑、硬结, 小脓疱, 指甲深的横沟;
- 6、**呼吸系统**: 咳嗽、流涕、肺野出现异常阴影;
- 7、**关节系统**: 疼痛、肿胀;
- 8、**神经系统**: 脑脊液淋巴细胞异常增多、惊厥、意识障碍、面神经麻痹、四肢瘫痪。

Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, et al.[J]. Pediatrics international, 2005

KD 诊断指南 (日本, 2002, 第五版)

备注:

- 1、主症中第 5 项, 恢复期的表现更重要。
- 2、急性期颈部非化脓性淋巴结肿大相对其他主症发生频率较低(约 65%)。
- 3、男女比例: (1.3 ~ 1.5):1; 5 岁以下患者比例: 80% ~ 85%; 病死率 0.1%
- 4、复发率: 2% ~ 3%; 兄妹同患者比例: 1% ~ 2%。
- 5、总病例中大约 10% 不能满足 6 项中的 5 项, 除外其他疾病后可疑诊为川崎病。这部分病人中, 部分可发生冠状动脉瘤(包括冠状动脉扩张)。

Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, et al.[J]. Pediatrics international, 2005

KD 的临床和实验室特征 (美国 AHA, 2004)

流行病学定义 (传统临床诊断标准):

发热持续 5 d 以上, 具备以下至少 4 项主要特征:

1. 四肢末端表现: 急性期: 手(脚)掌发红, 指(趾)端肿胀; 恢复期: 2 ~ 3 周出现指(趾)甲脱屑;
2. 多形皮疹;
3. 双侧球结合膜充血而无分泌物;
4. 唇和口腔改变: 唇和口腔发红、唇皸裂、杨梅舌、口腔和咽部粘膜弥漫性充血;
5. 颈部淋巴结病变(直径 > 1.5 cm), 通常为单侧;
6. 除外有类似表现的其他疾病。

Newburger J W, Takahashi M, Gerber M A, et al. [J]. Circulation, 2004

KD 的临床和实验室特征 (美国 AHA, 2004)

其他临床和实验室表现:

1. 心血管系统: 充血性心力衰竭、心肌炎、心包炎、冠状动脉病变, 中等大小体动脉瘤, 雷诺现象, 肢端坏疽;
2. 肌肉骨骼系统: 关节炎, 关节痛;
3. 胃肠道: 腹泻, 呕吐, 腹痛, 肝功能异常, 胆囊积液;
4. 中枢神经系统: 激惹, **无菌性脑膜炎**, 感觉性听力丧失;
5. 泌尿生殖系统: 尿道炎/尿道口炎;
6. 其他: **卡介苗(BCG)接种部位红斑**、硬结, 眼前葡萄膜炎(轻度), 腹股沟脱屑性皮疹。

Newburger J W, Takahashi M, Gerber M A, et al. [J]. Circulation, 2004

KD 的临床和实验室特征 (美国 AHA, 2004)

急性期实验室证据:

1. 白细胞及中性粒细胞增多, 且可见未成熟细胞;
2. 血沉(ESR)增高; C-反应蛋白(CRP)增高;
3. 贫血; 1 周后血小板增多;
4. 血脂异常;
5. **低蛋白血症**;
6. 低钠血症;
7. **无菌性脓尿**;
8. 血清转氨酶升高、血清谷氨酰转肽酶升高;
9. 脑脊液淋巴细胞增多;
10. 关节腔滑液白细胞增多。

Newburger J W, Takahashi M, Gerber M A, et al. [J]. Circulation, 2004

KD 的临床和实验室特征 (美国 AHA, 2004)

备注:

1. 发热超过 5 d, 小于 4 项主要标准, 若二维超声心动图或冠状动脉造影发现冠状动脉瘤或冠状动脉扩张者可诊断。
2. 若具备除发热以外的 4 项主要标准, 发热 4 d 时亦可诊断典型 KD。
3. 除外有类似表现的其他疾病: 病毒感染(麻疹、腺病毒、肠道病毒、EB 病毒), 猩红热, 葡萄球菌烫伤样皮肤综合征, 细菌性颈部淋巴结炎, 药物过敏反应, Stevens-Johnson 综合征, 幼年性类风湿性关节炎, 钩端螺旋体病, 汞过敏反应(红皮水肿性多神经病)等。
4. 部分婴儿可出现血小板减少或弥漫性血管内凝血(DIC)。

Newburger J W, Takahashi M, Gerber M A, et al. [J]. Circulation, 2004

不完全KD（美国AHA，2004）

1. 指不明原因发热 ≥ 5 d, 伴其他5项诊断标准中的2项或3项。
2. 因为小婴儿可仅表现为发热而无其他KD主要临床表现, 所以对于年龄 < 6 个月的小婴儿, 发热 ≥ 7 d, 有全身炎症反应证据, 不能用其他发热性疾病解释者, 应进行超声心动图检查协助诊断。

备注:

在对不完全KD疑似病例的评估中, 强调观察发热、典型脱屑表现, 监测CRP、ESR、补充实验室指标(血白蛋白、天门冬氨酸转氨酶、血红蛋白、7d后血小板、白细胞及尿常规白细胞计数) 及心脏彩超的动态变化以助诊。

Newburger J W, Takahashi M, Gerber M A, et al. [J]. Circulation, 2004

不完全KD（美国AHA，2004）

补充说明:

1. 2004年AHA建议与传统标准相比, 提高了发生冠状动脉瘤的KD患儿IVIG治疗率;
2. 新版AHA诊断标准包括实验室指标及早期超声心动图检查对不完全KD的诊断有帮助;
3. 但其关于不完全KD疑似病例的诊断步骤尚有待多中心前瞻性研究进行评估及完善

Newburger J W, Takahashi M, Gerber M A, et al. [J]. Circulation, 2004

KD诊断建议（中国，2006）

典型KD:

发热 ≥ 5 d(部分病例受治疗干扰可不足5 d), 具有以下5项中的4项者:

双侧球结膜充血、口唇及口腔黏膜发红、肢端改变(急性期表现为肿胀, 恢复期表现为脱屑)、皮疹和非化脓性颈淋巴结肿大可确诊。

如具备除发热以外3项表现, 有明确冠状动脉病变者, 亦可诊断。

强调任何KD诊断标准并非特异, 一定要除外引起各项临床表现的其他疾病。此外, 各项临床表现并非同时出现, 应动态观察, 以助诊断。

赵晓东, 杜忠东. 中华儿科杂志, 2007, 45 (11) -826-830

KD诊断建议（中国，2006）

1. 年龄 ≥ 6 个月, 发热 ≥ 5 d, 具有至少2项KD主要临床表现, 炎症反应指标明显升高, 除外其他疾病者, 可疑诊; 如出现冠状动脉病变者可确诊。

2. 如发热持续又不满足超声心动图和实验室指标者, 应除外其他疾病。

3. 年龄 < 6 个月, 若发热持续不退, 有炎症反应证据存在, 排除其他疾病, 发现明确冠状动脉病变者可诊断。

备注: 应注意卡介苗接种处红斑、硬结、前葡萄膜炎、胆囊肿大、恢复期肛周脱屑等重要表现以助诊。

赵晓东, 杜忠东. 中华儿科杂志, 2007, 45 (11) -826-830

可能具有诊断价值的实验室及临床指标

1. N端脑钠肽前体(NT-proBNP) 是反映KD急性期心肌活动的较好指标, 尤其在不完全KD者, 可能是KD诊断的一个有效附加指标。
2. 血浆结合珠蛋白/载脂蛋白A-I(haptoglobin/apolipoprotein A-I ratio) 可能是KD急性期诊断的一种有效的补充实验室指标。
3. 年龄为3~20个月的婴幼儿出现卡介苗接种处红斑、硬结是KD诊断的一个有效指标, 其在典型KD患儿中的发生率甚至高于颈部淋巴结肿大。对满足4项或以下主要标准者, 当出现卡介苗接种处红斑、硬结时需考虑KD的可能。

Dahdah N, Siles A, Fournier A, et al.]. Pediatric cardiology, 2009.
Huang, Ming-Yii, et al. Pediatric cardiology. 2010

我国典型KD诊断建议

发热5 d或以上(部分病例受治疗干扰发热可不足5 d), 具有以下5项中的4项者:

- 双侧球结膜充血、口唇及口腔黏膜发红、肢端改变(急性期表现为肿胀, 恢复期表现为脱屑)、皮疹和非化脓性颈淋巴结肿大即可确诊为KD;
- 如具备除发热以外3项表现并证实有冠状动脉瘤或冠状动脉扩张者, 亦可诊断典型KD。

须强调任何KD诊断标准并非特异, 一定要除外引起各项临床表现的其他疾病。还应注意, 各项临床表现并非同时出现, 应动态观察, 以助诊断。

不完全型KD

约10% 患儿(尤其是婴儿)为不完全型KD。该型名称混乱, 有不典型KD、不完全型KD和延迟诊断性KD等

- [应注意卡介苗接种处红斑、硬结、前葡萄膜炎、胆囊肿大、恢复期肛周脱屑等重要表现以助诊断](#)

不完全型KD

年龄小于6个月婴儿, KD表现更不典型

- 发热持续不退, 排除其他疾病, 实验室检查有炎症反应证据存在(红细胞沉降率和C反应蛋白明显升高), 虽无KD临床表现, 应反复超声心动图检查, 以了解有无冠状动脉损伤。一旦发现明确冠状动脉病变, 可诊断不完全型 KD并采用标准治疗方案

不完全型KD

- 年龄大于6个月, 除发热5 d或以上外, 应具有至少2项KD主要临床表现, 并具备炎症反应指标明显升高, 在除外其他疾病时, 可疑诊不完全型KD。
- 复查超声心动图, 如出现冠状动脉病变者可确诊, 并及时使用标准治疗方案, 如无冠状动脉病变, 建议暂不使用IVIG。
- 如发热持续又不满足超声心动图和实验室指标者, [应除外其他疾病](#), 包括病毒感染、细菌性颈淋巴结炎、全身型幼年特发性关节炎引起的类似临床表现等。

心脏检查

- 冠状动脉超声心动图检查异常分为冠状动脉扩张 (coronary artery ectasia)、狭窄和冠状动脉瘤 (coronary artery aneurysm, CAA)
- 冠状动脉病变 (coronary artery lesion, CAL) 发生频率依次为[左冠状动脉前降支、右冠状动脉近端、左冠状动脉近端、左冠状动脉回旋支及右冠状动脉远段](#)。

心脏改变

[冠脉病变标准:](#)

- 小于5岁儿童冠状动脉内径 $>3\text{ mm}$; 5岁或5岁以上者 $>4\text{ mm}$; 冠状动脉局部内径较邻近处明显扩大, 大于或等于1.5倍

[冠状动脉瘤标准:](#)

- 冠状动脉扩张段内径与相邻段内径比值超过1.5, 且内径超过4 mm。

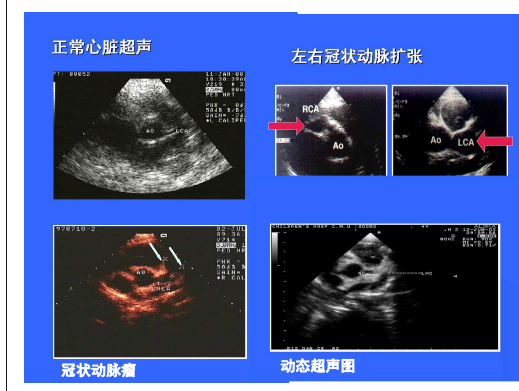
心脏超声检查

[冠状动脉瘤标准:](#)

- 冠状动脉内径 $2.5 \sim 5\text{ mm}$ 为小型CAA,
 $5 \sim 8\text{ mm}$ 为中型CAA,
 $>8\text{ mm}$ 为巨大型CAA
- 中等以上冠状动脉瘤应注意瘤内有无血栓形成

心脏改变

- 冠状动脉壁辉度(回声)增强、血管内壁不光滑是KD血管或血管周围炎的表现，尤其是对缺乏冠状动脉扩张或冠状动脉瘤的KD诊断有参考意义
- KD冠状动脉病变呈动态发展过程，可从发病第5天开始，建议于病程第2、4、8周复查超声心动图。
- 有专家建议有条件者1年还应复查超声心动图。



鉴别诊断

- ◆ 败血症
- ◆ 过敏性紫癜 (HSP)
- ◆ 渗出性多型红斑
- ◆ 幼年特发性关节炎
- ◆ 系统性红斑狼疮 (SLE)
- ◆ 化脓性淋巴结炎



治疗

- 控制炎症
 - ◇ 大剂量丙种球蛋白静脉滴注 (IVIG) 2g/kg, 8~12hr 注完, 在发病10天内使用
 - ◇ 阿司匹林 30~50mg/kg/d, 热退后3天渐减为3~5mg/kg/d, 持续6~8周, 冠状动脉损害者应延长
 - ◇ 糖皮质激素 不宜单独使用
- 抗血小板聚集
 - 潘生丁 (dipyridamole) 每日3~5mg/kg
- 对症治疗和手术治疗

治疗

1. 阿司匹林:

- 阿司匹林与IVIG联合使用, 剂量为30~50mg / (kg·d)。阿司匹林用药至热退后48~72 h改为小剂量3~5 mg / (kg·d) 维持6~8周, 有冠状动脉受累者, 按受累程度决定疗程。

治疗

2. IVIG:

标准疗法推荐起病10d内单剂IVIG(2g/kg)联合阿司匹林

KD国外研究显示单剂1g/kg虽能缓解急性期KD表现, 但对冠状动脉病变的预防效果不及单剂2g/kg方案。

我国部分尚无经济能力承担单剂2g/kg IVIG KD患儿(尤其是大年龄KD患儿), 不排除使用单剂1g/kg IVIG治疗, 应严密观察治疗反应, 以取得部分预防冠状动脉病变效果。

治疗

3. 糖皮质激素(GCs):

GCs具有比IVIG更强的免疫抑制作用,可强烈抑制促炎症细胞因子产生,阻断炎症反应。

- GCs一般不作为治疗KD首选药物。近来文献报道GCs联合阿司匹林(或加用肝素)可缩短热程,CAA发生率与IVIG组并无区别
- 大剂量糖皮质激素冲击治疗可能明显加重高凝状态,有冠状动脉病变者尤易形成血栓,用药过程中应静脉使用肝素抗凝,有CAA者最好用小剂量静脉制剂

治疗

3. 糖皮质激素(GCs):

- 甲泼尼龙(2 mg/kg·d)静脉滴注或推注,分2次给药,连续3d,继以口服泼尼松治疗,渐减量,疗程6周
- 如甲泼尼龙2mg/kg·d无效,可考虑30 mg/kg每日一次静脉滴注,1-3d后减量,口服泼尼松直至停药。

IVIG无反应型KD

- **IVIG无反应型KD的诊断:** 确诊KD患者,在发病10天内,给予IVIG2g/kg治疗,无论一次或分次输注36小时后发热不退(体温>38℃)或退热2~7天后(可长达14天),再现发热并伴至少一项KD主要临床特征,可诊断为IVIG无反应型KD

IVIG无反应型KD

IVIG无反应型冠状动脉受累风险明显增高(约为10%)

- 血白蛋白<30 g/L、C反应蛋白>100 mg/L、乳酸脱氢酶>590U/L、血红蛋白<100g/L、WBC>15×10/L,中性粒细胞比例>75%、杆状核比例升高可能提示IVIG不敏感;
- 不敏感者可重复使用IVIG(2g/kg)治疗1次,相当部分病例体温可下降;如仍发热不退,应采用GCs治疗。GCs治疗尚无统一方案

IVIG无反应型KD

预测IVIG无反应和并发冠脉损害的高危评分指标:

- ①Na<133 mmol / L(2分);
- ②AST>100 IU / L(2分);
- ③IVIG初始治疗时间<4 d (2分);
- ④血中性粒细胞分类>80%(2分);
- ⑤CRP>100 mg / L(1分);
- ⑥ 年龄<1岁(1分);
- ⑦PLT计数≤300×10⁹ / L(1分)。

总积分为11分,评估积分>7分者,则判断为IVIG不反应和KD并发冠脉损害的高危人群。

敏感度86%, 特异度67%, 总积分值越高, IVIG不反应的发生率也随之增高。

小林微,井上佳也,森川昭康. 小儿科诊断, 2006, 69(7): 999—1003

IVIG无反应型KD

- (1)不完全性KD的CAL发生率较高(17.8%), 肛周脱屑可以作为不完全性KD的早期诊断依据之一;
- (2)急性期发热时间较长, PLT无升高及Hb、Hct、ALB持续降低是WIG治疗无反应的影响因素;
- (3) IVIG1g / kg和2g / kg的疗效在KD发病后2年内相似。

张伟,李秋,赵晓东等, 942例川崎病的临床分析, 中华儿科杂志, 2006

IVIG无反应型KD

- **IVIG无反应型KD的治疗:**
- 再次足量IVIG: 2g/kg
- 糖皮质激素
- IVIG+糖皮质激素联合
- 他丁类药物（乌司他丁）：中性粒细胞弹性酶抑制剂
- 生物制剂：TNF- α 抑制剂（英夫利西单抗）
- 其他：环孢素，抗IL-1治疗，甲氨蝶呤，抗CD20单克隆抗体治疗，血浆置换

效果尚待进一步证实

预后

- KD多预后良好，使用标准IVIG治疗者仍有约5%患儿发生冠状动脉病变，其中约2/3冠状动脉扩张者可自然恢复；仅约1%患儿发生永久性冠状动脉病变
- 巨大冠状动脉瘤常发生狭窄，需心脏介入或外科手术治疗
- KD复发率可达1%~3%

随访

- * 无冠状动脉瘤者：出院后1，3，6，12，24月作全面检查（体格检查，EKG，UKG）
- * 有冠状动脉瘤者：应6~12月一次长期随访

Take home messages

- KD是儿童常见全身性血管炎，冠脉最易累及
- **不完全KD的诊断**：卡介苗接种处红斑、硬结、恢复期肛周脱屑、心脏超声
- 治疗：ASA+IVIG，或加用激素
- **IVIG无反应KD的诊断、心脏受累风险、治理策略**
- **男性，<6m，延迟诊断，延迟治疗是发生CAL的危险因素**