

幼年特发性关节炎

Juvenile Idiopathic Arthritis, JIA

重庆医科大学儿科学院内科教研室
唐雪梅 教授

www.chcmu.com

CASE 1

- 患儿女，10岁，关节肿痛2个月，伴低热。体检发现：左侧肩关节和腕关节、右侧肘关节和膝关节肿胀，触之疼痛，活动受限，但不发红。足背可扪及黄豆大小皮下结节，质硬，不活动。肝未扪及，脾肋下刚触及，血清类风湿因子阳性。

1. 该病例可能的诊断？
2. 治疗本病最佳药物选择？
3. 本病最可能出现的后遗症是？

www.chcmu.com

CASE 2

- 患儿男，2岁。发热1周，37.5~41℃，伴全身分布淡红色斑疹，时隐时现。查体：一般情况好，心、肺无异常，肝肋下4cm，质中，脾肋下1.0cm。白细胞 $25 \times 10^9 / L$ ，中性粒细胞0.92，可见中毒颗粒，红细胞 $4.6 \times 10^{12} / L$ 。3次血培养均无生长。使用静脉滴注多种抗生素无效。

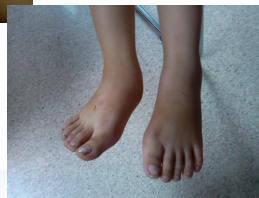
1. 该患儿首先应考虑为？
2. 该患儿的治疗应采用？

www.chcmu.com



对称性关节炎

Wrist, PIP, MCP, ankle swollen



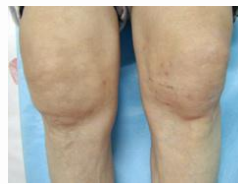
Temporomandibular Joints
颞颌关节



MCP, PIP

www.chcmu.com

对称性关节炎



Symmetrical synovitis: Wrist, MCP, PIP, Knee

www.chcmu.com

进展性关节炎



www.chcmu.com

幼年类风湿关节炎 (JRA) 分类及诊断标准 (ACR, 1989)

- 发病年龄在 **16岁以下**
- 1个或几个 **关节炎**: 如肿胀、渗出或具有以下2个或更多体征: 如活动受限、触痛、活动痛、局部温度升高
- 病程在 **6周以上**
- 起病 **初期6月**的临床表现确定类型:
 - a. 多关节型: 受累关节 ≥ 5 个
 - b. 少关节型: 受累关节 ≤ 4 个
 - c. 全身型: 间歇发热、类风湿皮疹、关节炎、脏器受累 (肝脏肿大、淋巴结肿大)
- **除外**其他关节炎

www.chcmu.com

幼年特发性关节炎 (JIA) 分型 (ILAR, 2001)

- **全身型**
- **多关节炎型 (RF阴性)**
- **多关节炎型 (RF阳性)**
- **少关节炎型 (持续型/扩展型)**
- **银屑病性关节炎**
- **与附着点炎症相关的关节炎**
- **未分类的关节炎**

Petty RE, Edmonston, 2001. J Rheumatol 2004;31:390-392.

www.chcmu.com

两种儿童关节炎分类的比较

幼年类风湿关节炎 (JRA)	幼年特发性关节炎 (JIA)
全身型	全身型
多关节炎型	多关节炎型 (RF-)
	多关节炎型 (RF+)
少关节炎型	少关节炎型 (持续型/扩展型)
	银屑病性关节炎
	与附着点炎症相关关节炎
	未分类的关节炎

www.chcmu.com

幼年特发性关节炎 Juvenile Idiopathic Arthritis, JIA

www.chcmu.com

内容提要

- 概述
- 病因及发病机制
- 病理
- **临床表现及JIA主要分型***
- 实验室检查
- **诊断及鉴别诊断***
- **治疗***
- 预后

www.chcmu.com

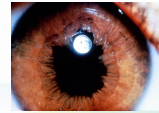
概述

- JIA是一种青少年起病的慢性骨关节滑膜炎，呈慢性、进展性过程，是儿童致残及视力损害的主要疾病，预后因型别而异。
- 儿童常见风湿性疾病，发病率0.83-23/10万
- 预防并发症发生

www.chcmu.com

JIA与成人RA的不同点

- 有三种不同的起病类型
- 全身性疾病较常见，不常以关节痛为主诉
- 常见大关节受累，颈椎半脱位和强直较常见
- 罕见皮下小结
- 可见慢性虹膜睫状体炎
- 抗核抗体常阳性，类风湿因子常阴性



www.chcmu.com

病因与发病机制

病因不清

感染因素 链球菌、支原体、病毒（EBV、细小病毒B19）

免疫因素

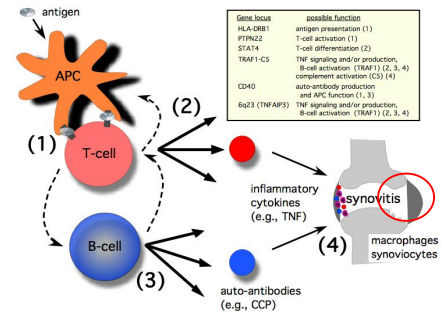
- 血清中存在抗核抗体、类风湿因子和隐匿型类风湿因子、抗T淋巴细胞抗体；
- CD₈⁺减少，CD₄⁺/CD₈⁺值增高；
- 血清及滑膜液中出现 **TNF-α**、IL-1、IL-2、IL-4、**IL-6**

遗传因素 HLA-DR4、DR5、DR6和DR8

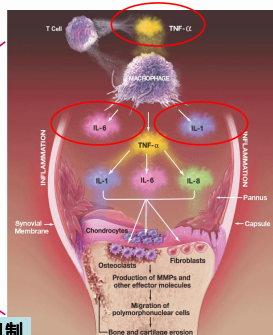
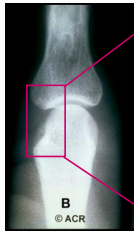
其他 关节外伤、环境影响和心理刺激

www.chcmu.com

发病机制



LCOM

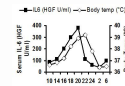


TNF-α在关节型JIA中的发病机制

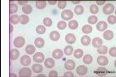
Choy EHS, Panayi GS. *N Engl J Med*. 2001;344:907-916.

www.chcmu.com

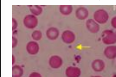
发热



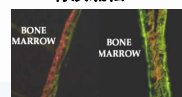
贫血



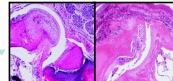
血小板增多



骨质疏松



关节炎



生长发育受损



IL-6在全身型JIA中的发病机制

(P Woo, 2008)

www.chcmu.com

发病机制

- JIA是由各种感染（**细菌、病毒**）作为外来抗原，作用于具有遗传背景（**HLA-DR4**等）的人群，激活免疫细胞（**T、B细胞**），通过直接损伤或分泌细胞因子（**TNF- α 、IL-6**）、自身抗体（**ANA**）触发异常免疫反应，引起自身组织（**关节、内脏**）的损伤。

病理

- 关节呈**慢性非化脓性滑膜炎症**
- 类风湿结节（rheumatoid nodules）
- 多发性非特异性纤维索性浆膜炎
- 类风湿皮疹**（rheumatoid rash）
- 眼部虹膜睫状体肉芽肿样浸润

临床表现

Clinical Manifestations

全身型(Systemic-onset, so-JIA)

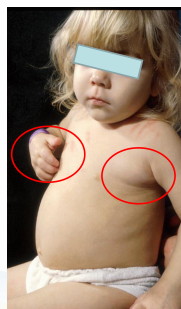
- 发热：>2w **弛张热**
- 关节肌肉症状
- 风湿性皮疹 **随体温升降而出现或消退**
- 肝脾及淋巴结肿大
- 浆膜炎：胸膜炎及心包炎
- 神经系统症状 **脑部血管炎**
- 除外其他感染或肿瘤性疾病！！**
警惕 MAS！（macrophage activation syndrome）

Case of so-JIA

- Fever
- Rash
- Anemia
- polyarthritis
- Lymphadenopathy, hepatosplenomegaly
- Macrophage activation syndrome
- Perimyocarditis



Case of so-JIA



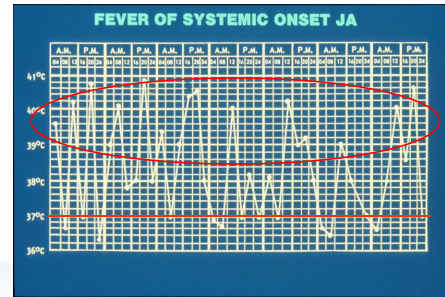
- Large axillary LN's
（腋下淋巴结肿大）
- Marked swelling
PIP/MCP's
（近端指间关节肿胀）
- Hepatomegaly
（肝脾大）

随发热出现，充血性、不伴瘙痒的荨麻疹样红斑



25
chcmu.com

Case of so-JIA



26
chcmu.com

多关节型(Polyarticular JIA)

病程6月时，受累关节 ≥ 5 个，女孩多见。

1. 类风湿因子RF阴性型
(Polyarticular JIA, RF negative)
2. 类风湿因子RF阳性型, 关节致残率高, 预后差
(Polyarticular JIA, RF positive)

www.chcmu.com



www.chcmu.com

不断进展加重



www.chcmu.com

少关节型(Oligoarticular JIA)

病程6月时，受累关节 ≤ 4 个，女孩多见

关节炎 持续型

扩展型：病程6个月后发展为多关节炎（20%）

虹膜睫状体炎：严重者影响视力、甚至失明



www.chcmu.com

少关节型(Oligoarticular JIA)



大关节，非对称

www.chcmu.com

少关节型(Oligoarticular JIA)



双腿不等长
(LLD)

Fig. A 6-year-old girl with pauciarticular onset JRA affecting her right knee. Her right leg is 3cm longer than her left leg.

www.chcmu.com

JIA前四种亚型临床表现的比较

项目	性别	常见发病年龄	侵犯关节	实验室检查	关节外表现	预后
全身型	男性	2~8岁	任何关节	RF(-) ANA(-)	发热、 皮疹	25%严重 关节炎， 警惕MAS
多关节型 RF(-)	女性	2~8岁	任何关节	RF(-) ANA(+) 25%	少	10~15% 严重关节炎
多关节型 RF(+)	女性	> 8岁	任何关节	RF(+) 100% ANA(+) 75%	类风湿结 节、血管 炎	50%严重 关节炎， 致残率高
少关节型	女性	< 5岁	少数大 关节， 非对称	ANA(+) 50%	50%虹膜 睫状体炎	10~20% 视力障碍

www.chcmu.com

实验室检查

非特异,仅作为鉴别诊断及治疗评估

- 炎症反应：外周血WBC↑,N↑,CRP↑,SR↑
- 自身抗体：IgG↑, IgA↑, IgM↑,自身抗体ANA, RF, HLA-B27
- 其他：
 - X线：关节软组织肿胀—骨质疏松—骨质破坏—关节腔变窄 僵直（提倡早期MRI）
 - 关节腔积液：非化脓性

www.chcmu.com

X-ray with poly JIA

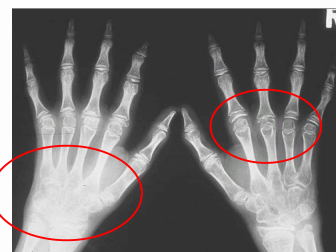


© www.rheumtext.com - Hochberg et al (eds)

Polyarticular JIA:
Severe erosions and joint space narrowing

www.chcmu.com

X-ray with poly JIA



© www.rheumtext.com - Hochberg et al (eds)

An 11-year old with RF+ poly JIA:
Erosions at several MCP joints and carpal bone fusion in the wrist

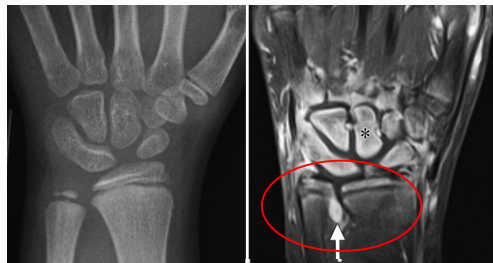
www.chcmu.com

X-ray with poly JIA



© www.rheumtext.com - Hochberg et al (eds)

www.chcmu.com



JIA腕关节骨髓水肿 X线 vs MRI

www.chcmu.com

MRI表现



16 y JIA: X线示钩骨侵蚀; MRI示多个腕骨侵蚀

www.chcmu.com

诊断

1. <16岁
2. 一个或几个关节痛或肿胀
3. 病程>6周
4. 病初6月的临床表现确定分型
 - a. 多关节炎型: ≥5个
 - b. 少关节炎型: ≤4个
 - c. 全身型: 发热、皮疹、关节炎、器官受累 (肝脾淋巴结肿大、浆膜炎等)
5. 除外感染性、肿瘤性和其他风湿性疾病

www.chcmu.com

诊断

除外标准:

- 标准适用于所有类型的 JIA。每一型的可能除外原则:
- a、银屑病或一级亲属患银屑病。
- b、男孩6岁以上发病的关节炎, HLA-B27 阳性。
- c、强直性脊柱炎, 肌腱附着点炎症, 炎症性肠病性关节炎, Reiter's 综合征, 急性前色素膜炎, 或一级亲属患以上任意一种疾病。
- d、类风湿因子IgM间隔3个月以上两次阳性。
- e、患者有全身型JIA表现。

www.chcmu.com

全身型(Systemic-onset, so-JIA)

- 一个或以上的关节炎,同时或之前发热至少2周以上,其中连续每天弛张发热时间至少3天以上,伴随以下一项或更多症状:
 - (1) 短暂的、非固定的红斑样皮疹;
 - (2) 全身淋巴结肿大;
 - (3) 肝脾肿大;
 - (4) 浆膜炎
- 应除外: a, b, c, d

www.chcmu.com



多关节型(Polyarticular JIA)

多关节型幼年特发性关节炎 (RF-):

发病最初的6个月,5个以上关节受累,类风湿因子阴性

- 应除外: a, b, c, d, e

多关节型幼年特发性关节炎 (RF+):

发病最初6个月5个以上关节受累,并且在最初6个月中伴最少间隔3个月以上,2次以上类风湿因子阳性

- 应除外: a, b, c, e

www.chcmu.com



少关节型(Oligoarticular JIA)

- 发病最初6个月1-4个关节受累,有两个亚型:
(1)持续性少关节型JIA,整个疾病过程中关节受累数小于等于4个;

(2)扩展性关节型JIA,病程6个月后关节受累数大于等于5个

- 应除外: a, b, c, d, e

www.chcmu.com



鉴别诊断

- 以**高热、皮疹**等全身症状为主者:
全身感染: 败血症、结核、病毒感染
恶性病: 白血病、淋巴瘤、恶性组织胞病、其他恶性肿瘤
- 以**关节受累**为主者:
风湿热、化脓性关节炎、关节结核、创伤性关节炎
- 与其他**风湿性疾病**相鉴别: SLE、MCTD、血管炎综合征(过敏性紫癜、川崎病)

www.chcmu.com



治疗

治疗目的

消除症状, 控制炎症, 保护关节功能

治疗原则

早期, 联合, 长疗程, 个体化
功能锻炼, 患者教育

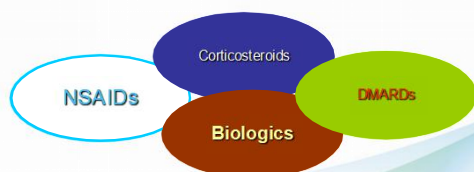
www.chcmu.com



JIA治疗原则

治疗原则

早期, 联合, 长疗程, 个体化
注意平衡疗效与药物副作用。



幼年特发性关节炎(多/少关节型)诊治建议, 中华儿科杂志, 2012, 50 (1)

www.chcmu.com



治疗

(一) 一般疗法

1. **体育疗法和物理疗法:**
 - 急性期理疗:
 - 加强锻炼: 主动锻炼
被动锻炼
2. **心理治疗:**
 - 患者教育
 - 病友会

www.chcmu.com

治疗

(二) 药物治疗

1. 非甾体类抗炎药
(Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs, **NSAIDs**)
机理: 抑制COX(COX-1, COX-2)的分泌, 减少前列腺素合成
2. 改变病程抗风湿药(DMARDs)
3. 糖皮质激素(Glucocorticoid, GC)
4. 生物制剂治疗(Biological therapy)
5. 其它

治疗

1. 非甾体类抗炎药(NSAIDs)

(1) 布洛芬 (ibuprofen)

剂量: **30~50mg/kg/d**, 副作用: 胃部不适, 肝肾功能损害, 皮疹, 过敏反应。

(2) 萘普生(naproxen)

剂量: **10~15mg/kg/d**, 副作用: 消化道症状, 肝肾功能损害, 听力障碍, 视力减弱, 粒细胞减少等。

NSAIDs可能的副作用

严重副作用包括:

- ☐ 心脏病发作
- ☐ 卒中
- ☐ 高血压
- ☐ 机体肿胀导致心力衰竭(液体潴留)
- ☐ 肾脏问题包括肾衰竭
- ☐ 胃肠出血和溃疡
- ☐ 红细胞减少(贫血)
- ☐ 危及生命的皮肤反应
- ☐ 危及生命的过敏反应
- ☐ 肝脏问题包括肝衰竭
- ☐ 哮喘患者的哮喘发作

其他副作用包括:

- ☐ 胃痛
- ☐ 便秘
- ☐ 腹泻
- ☐ 胀气
- ☐ 胃灼热
- ☐ 恶心
- ☐ 呕吐
- ☐ 眩晕

不建议两种NSAIDs联合使用

治疗

2. 慢作用抗风湿药或改变病情抗风湿药(DMARDs)

(1) 甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)

剂量: **10mg/m²**, 每周一次, 3-12周起效。

副作用: 恶心、口炎、腹泻等胃肠症状、脱发、转氨酶升高及血液学异常等。

(2) 柳氮磺吡啶(sulfasalazine)

(3) 羟氯喹(hydroxychloroquine)

(4) 来氟米特(Leflunomide)

未发生骨侵蚀或关节破坏前及早使用

治疗

3. 糖皮质激素(glucocorticoid, GC)

副作用:

- 只能缓解症状, 不能防止关节破坏
- 长期使用可发生软骨破坏, 和无菌性骨坏死及脱钙, 严重的生长发育障碍, 甚至骨折
- 机会感染
- 青光眼及白内障
- 激素性糖尿病

治疗

Growth retardation

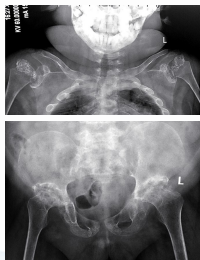
- Generalized Growth Delay
 - Intensified by corticosteroid therapy
 - Related to IL-6 effects (blocks response to IGF-1?)
 - Growth hormone therapy possible in some patients
 - Need to control inflammation



© www.rheumtext.com - Hochberg et al (eds)

治疗

Growth retardation



莫XX, 18岁, 患JIA全身型15年,
口服强的松15年, 身材矮小, 全身骨质疏松

www.chcmu.com

激素治疗JIA的适应症

- 严重血管炎**全身型**
- 多脏器损害**合并MAS**
- 顽固性多关节型
- 少关节型**局部注射**
- 眼部并发症**局部治疗**

幼年特发性关节炎(多/少关节型)诊治建议. 中华儿科杂志. 2012;50(1)

www.chcmu.com

治疗

糖皮质激素的用法

①全身型：不作为首选！

足量非甾体类抗炎药物不能控制发热和关节炎时，加服强的松，体温控制即逐渐减量至停药

②多关节型：不常规使用！

对NSAIDs 和DMARDs未能控制的，加用小剂量强的松，可减轻关节症状

③少关节型：不主张全身使用！

关节腔内注射醋酸氢化可的松，注意剂量及频率。

www.chcmu.com

治疗

激素的用法

④虹膜睫状体炎：

激素类眼药水

对严重影响视力者，加用强的松口服

⑤巨噬细胞活化综合征（MAS）：大剂量甲强龙冲击！

甲泼尼龙15-30mg/kg.d，连续3d，口服泼尼松维持；必要时加环孢素、VP16、地塞米松

www.chcmu.com

治疗

4.生物制剂（biological agents）

早期应用，与甲氨蝶呤联用，阻止关节破坏

TNF-α抑制剂：

(1) 重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白

益赛普（Etanercept）

(2) 人鼠嵌合型TNF特异性单克隆抗体

英夫利昔（Infliximab，类克）

(3) 人源TNF特异性单克隆抗体

阿达木单抗（Adalimumab）

IL-6单克隆抗体

www.chcmu.com

2011ACR 治疗建议

2011 ACR 关于幼年特发性关节炎的治疗建议

Arthritis Care & Research
Vol. 63, No. 4, April 2011, pp 465-482
DOI 10.1002/acr.20468
© 2011, American College of Rheumatology

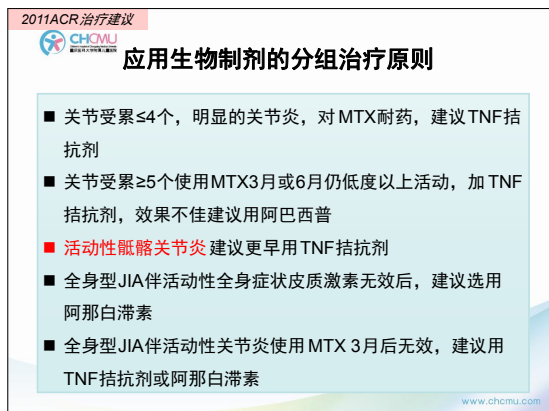
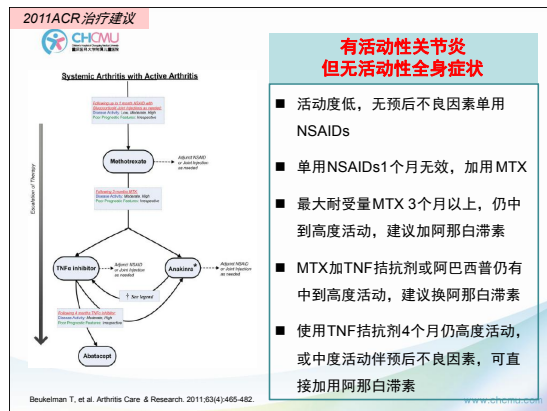
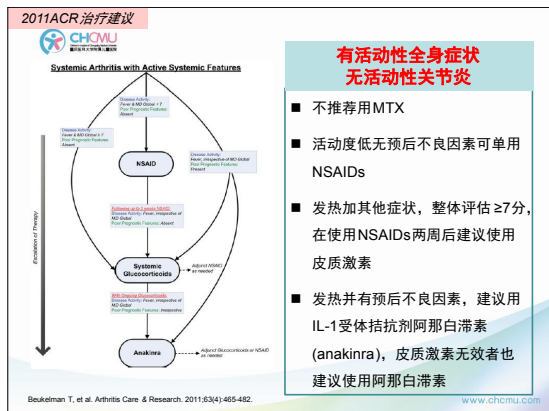
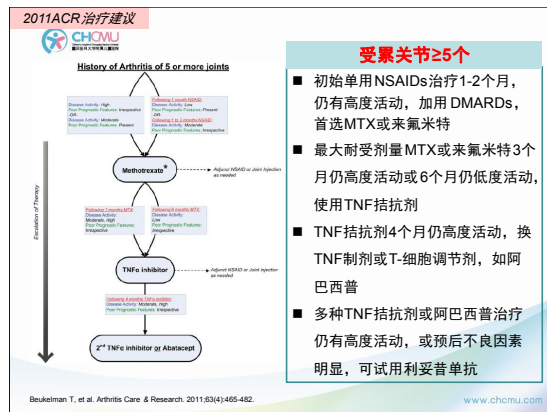
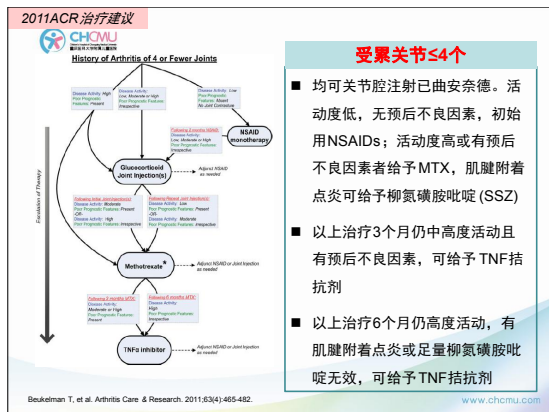
SPECIAL ARTICLE

2011 American College of Rheumatology
Recommendations for the Treatment of Juvenile
Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety
Monitoring of Therapeutic Agents for the
Treatment of Arthritis and Systemic Features

TIMOTHY BEUKELMAN,¹ NIVEDITA M. PATKAR,² KENNETH G. SAAG,³ SUE TOLLESON-RINEHART,⁴
KANDY Q. CRON,⁵ ESI MORGAN DAVITT,⁶ NORMAN T. ILOWITZ,⁷ YUKIKO KIMURA,⁸
RONALD M. LAXER,⁹ DANIEL J. LOVELL,¹⁰ ALBERTO MARTINI,¹¹ G. EGIL RABINOVICH,¹² AND
NICOLINO RUPERTO¹³

Beukelman T, et al. Arthritis Care & Research. 2011;63(4):465-482

www.chcmu.com



治疗

(三) 矫正手术

1. 腱鞘切除术
2. 滑膜切除术
3. 人工关节置换术

JIA的预后

- 慢性进展性疾病
- 预后根据分型而不同：少关节型预后好
- 预防并发症的发生：
 - ✓ 葡萄膜炎
 - ✓ 巨噬细胞活化综合征(MAS)
 - ✓ 残疾

小结

- JIA是一组异质性强的慢性关节炎疾病，有七种临床亚型，每种亚型有变异
- 强调标准治疗，持久缓解比想象的少，不同亚型的临床结局不同
- 生物制剂治疗JIA可获得良好疗效

CASE 1

- 患儿女，10岁，关节肿痛2个月，伴低热。体检发现：左侧肩关节和腕关节、右侧肘关节和膝关节肿胀，触之疼痛，活动受限，但不发红。足背可扪及黄豆大小皮下结节，质硬，不活动。肝未扪及，脾肋下刚触及，血清类风湿因子阳性。
- 1. 该病例可能的诊断
幼年型特发性关节炎多关节型（RF阳性型）
- 2. 治疗本病最佳药物选择
萘普生+甲氨蝶呤
- 3. 本病最可能出现的后遗症是
关节畸形

CASE 2

- 患儿男，2岁。发热1周，37.5~41℃，伴全身分布淡红色斑疹，时隐时现。查体：一般情况好，心、肺无异常，肝肋下4cm，质中，脾肋下1.0cm。白细胞 $25 \times 10^9 / L$ ，中性粒细胞0.92，可见中毒颗粒，红细胞 $4.6 \times 10^{12} / L$ 。3次血培养均无生长，使用静脉滴注多种抗生素无效。
- 1. 该患儿首先应考虑为
幼年特发性关节炎（全身型）
- 2. 该患儿的治疗应采用
首选布洛芬

Thank you for your attention!