

述评

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.07.001

川崎病神经系统并发症的研究进展

欢迎扫码观看
文章视频简介

薛秋雨 李银凤 金敏欣 潘筱



通信作者简介: 潘筱, 主任医师、硕士研究生导师。毕业于山东医科大学临床医学系, 硕士研究生。现任临沂市人民医院儿内科副主任、小儿心脏科(儿内科二病区)主任, 是临沂市小儿内科重点学科带头人, 任临沂市第十三、十四届政协委员, 是临沂市有突出贡献中青年专家。主要研究方向: 小儿心血管专业, 在先天性心脏病、复杂性心律失常、重症心肌炎、心肌病、川崎病、急慢性心功能衰竭、休克等疑难危重患儿的抢救及治疗方面有较深造诣, 尤其擅长小儿先天性心脏病的介入治疗。近20年来完成科研项目10余项, 发表国家级论文10余篇, SCI论文1篇, 国家实用型专利论文4篇, 参编著作6部。参与制定了《全国儿童先天性心脏病介入治疗指南》。主要学会兼职: 中国医师协会儿科医师分会心血管专业委员会委员、中国医师协会儿科医师分会先天性心脏病专业委员会委员, 中华医学会起搏与电生理学会小儿心律失常工作委员会委员, 中国中西医结合学会儿童心血管专业委员会委员, 山东省结构性心脏病学组委员, 山东省医学会儿科学分会心血管专业学组委员, 临沂市医师协会儿科医师分会副主任委员。

【摘要】 川崎病是一种儿童常见的全身性血管炎, 可累及多个器官和组织, 其中以冠状动脉损害最为严重。随着川崎病发病率的不断上升, 其神经系统并发症也日益受到关注。川崎病神经系统并发症的临床表现一般不典型, 如未能及时发现并予以治疗则有致残的可能。该文就川崎病的神经系统并发症作一介绍, 以提高临床工作者对其重视程度。

【关键词】 川崎病; 神经系统并发症; 临床表现

Research progress on Kawasaki disease complicated with neurological complications Xue Qiuyu[△], Li Yinfeng, Jin Minxin, Pan Xiaofan[△] School of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang 261000, China
Corresponding author, Pan Xiaofan, E-mail: panxiaofan@126.com

【Abstract】 Kawasaki disease is a common systemic vasculitis in children that can involve multiple organs and tissues, among which coronary artery damage is the most severe. With the increasing incidence of Kawasaki disease, neurological complications have been attracting widespread attention. Clinical manifestations of Kawasaki disease neurological complications are atypical. If not be timely diagnosed and treated, it may cause disability. In this article, neurological complications of Kawasaki disease were reviewed, aiming to enable clinicians to divert attention to this disease.

【Key words】 Kawasaki disease; Neurological complication; Clinical manifestation

川崎病又称皮肤黏膜淋巴结综合征, 是一种病因未明、自限性的急性发热性出疹性疾病, 好发于5岁以下儿童^[1]。川崎病的特征是全身性血管炎, 其常见并发症为冠状动脉病变, 严重时可引起心肌梗死^[2]。川崎病可累及多个器官和组织, 川崎病神经系统并发症的发生率为1%~30%, 也有文献报道川崎病神经系统并发症在非心血管系统并发症中所占比例为26.4%^[34]。当川崎病患者出现神经系统并发症时, 其临床表现常不典型,

容易出现误诊或漏诊。随着川崎病发病率不断上升, 川崎病神经系统并发症的病例报道也较前增多, 因此笔者对该类患儿的临床表现及诊治进行总结, 以期提高临床工作者对川崎病神经系统并发症的重视程度, 避免延误治疗。

一、脑膜炎

1. 无菌性脑膜炎

无菌性脑膜炎是川崎病神经系统最常见的并

基金项目: 临沂市人民医院研究生培养基金(YJS2021047)

作者单位: 261000 潍坊, 潍坊医学院临床医学院(薛秋雨, 金敏欣); 276000 临沂, 临沂市人民医院儿内科(李银凤, 潘筱)

通信作者: 潘筱, E-mail: panxiaofan@126.com

发症,有相关文献报道其发生率约为25%^[5]。无菌性脑膜炎多发生在川崎病急性期,主要表现为颅内压升高,常有头疼、呕吐、脑膜刺激征等,一般预后良好^[6]。国外文献报道,无菌性脑膜炎也可能发生在静脉注射IG(IVIG)治疗后,为IVIG的一种严重不良反应,常发生于治疗后25~40 h内,脑脊液通常表现为以中性粒细胞增生为主的多细胞增生、蛋白正常或轻度升高、葡萄糖正常^[7]。Emiroglu等^[8]报道了1例2.5岁不完全性川崎病女性患儿,在接受IVIG治疗2 d后出现外展神经麻痹且合并无菌性脑膜炎,由于该患儿在入院时即有嗜睡和过度兴奋的表现,故考虑无菌性脑膜炎主要由川崎病引发。目前尚未能明确无菌性脑膜炎是治疗后出现的,还有待进一步深入研究。Hu等^[9]对川崎病并发无菌性脑膜炎患儿与细菌性脑膜炎患儿的临床表现及脑脊液进行对比分析,发现前者皮疹的出现率较后者高,而脑脊液中白细胞、蛋白水平则与后者相当,这可能与川崎病患儿的炎症反应已达最高峰,而细菌性脑膜炎患儿的炎症反应仍处于早期阶段有关。川崎病患儿的白细胞、CRP及脑脊液葡萄糖水平较细菌性脑膜炎患儿高,这有助于鉴别两者。川崎病并发无菌性脑膜炎是一种非感染性脑膜炎,其发病机制尚未被完全阐明,可能涉及软脑膜血管炎症反应引起的全身性血管炎,然而这一推测仍有待进一步研究证实。川崎病合并无菌性脑膜炎是否提示更严重的疾病状态,以及与冠状动脉损害有无相关性,目前尚无相关文献报道。

2. 化脓性脑膜炎

近年来川崎病并发化脓性脑膜炎的病例报道不断增多,矫晓玲等^[10]报道了1例川崎病早期被误诊为化脓性脑膜炎的患儿,其双侧球结膜充血症状出现晚,手足硬肿这一特征性表现亦出现在中枢神经系统表现之后,因而漏诊了川崎病,导致针对川崎病的治疗较晚,这或会增加冠状动脉损害的发生率。杨士斌等^[11]报道了1例5个月男性患儿,其以“发热12 d伴抽搐1 d”为主诉入院,患儿入院时表现为嗜睡、烦躁交替出现,完善脑脊液检查示白细胞水平升高、以中性粒细胞为主,给予头孢曲松钠、阿莫西林等抗感染治疗后仍有间断发热,于入院第9日出现口唇黏膜干燥及肛门周围发红,心脏彩色多普勒超声(彩

超)示冠状动脉扩张,给予IG及阿司匹林治疗后好转。聂圣兵^[12]报道了32例以化脓性脑膜炎为首发症状的川崎病患儿,其川崎病典型临床表现的均晚于神经系统表现,神经系统表现主要为嗜睡、烦躁、惊厥、前囟张力明显增大、颈项强直等,其中3例患儿出现严重后遗症。对于早期临床表现不典型的川崎病患儿,若其发热时间较长,应检测脑脊液;对于并发化脓性脑膜炎的患儿,应积极进行抗感染治疗,降低后遗症的发生率。川崎病可以并发化脓性脑膜炎,但也不排除细菌感染引起的化脓性脑膜炎是原发病,诱发了川崎病发生的可能。2021年国外研究者报道了1例在肺炎双球菌脑膜炎治疗过程中并发川崎病的患儿,考虑其发病原因与大量炎症因子和脑脊液中产生的细菌产物被释放到体循环、持续的血管炎症增加了川崎病发病的易感性有关^[13]。

二、颅神经麻痹或受损

1. 面神经麻痹

目前国内报道川崎病并发面神经麻痹的发生率为0.9%~1.3%,面神经麻痹多累及单侧,累及双侧则较罕见,大多数病例在1周至数月内恢复^[14]。Stowe^[15]对川崎病并发面神经麻痹相关文献中的41例患儿进行了总结,发现面神经麻痹大多出现在川崎病发病后的第2~3周,主要表现为眼裂增大、眼睑不能闭合、鼻唇沟变浅、口角下垂、哭笑时口角歪斜等,36例面神经麻痹的患儿中24例有冠状动脉瘤,因此川崎病并发面神经麻痹可能会增加冠状动脉瘤的发生率,这与面神经供应动脉的缺血性血管炎和免疫反应异常有关。王梦娇等^[16]报道了1例川崎病合并双侧面神经麻痹的患儿,其腰椎穿刺检查示无菌性脑膜炎,且合并双侧冠状动脉中段动脉瘤形成,出院随诊16个月,患儿面神经麻痹及左右侧动脉瘤仍未完全恢复。Rodriguez-Gonzalez等^[17]报道了1例5月龄患儿,其在川崎病发病急性期出现了单侧面神经麻痹,合并多发冠状动脉瘤,于发病第12 d才被确诊为不典型川崎病,于IVIG治疗后3 d面神经麻痹消失。Peña-Juárez等^[18]报道了1例9月龄女性患儿,于发热第8日入院,给予IVIG治疗48 h后仍发热,故给予了第2次IVIG治疗,退热3 d后再次出现发热,给予大剂量甲泼尼龙冲击治疗,于发病后的第3周出现单侧面

神经麻痹及双侧巨大冠状动脉瘤，面神经麻痹症状于1周后消失，而冠状动脉瘤在短时间内出现狭窄且右冠状动脉血管再通。陈嘉蕾等^[19]报道了3例川崎病并发面神经麻痹的患儿，均合并冠状动脉扩张，头颅影像学检查均正常，经治疗后预后较好。Chen等^[14]对9例川崎病并发面神经麻痹的患儿进行了总结，其中4例出现了冠状动脉瘤，4例出现了冠状动脉扩张，因此认为面神经麻痹可能会增加冠状动脉瘤的发生率。目前在川崎病诊断指南中面神经麻痹已被列为神经系统的非特异性临床表现，其发病机制目前尚未清楚，炎症反应或发挥了重要作用。

2. 外展神经麻痹

川崎病并发外展神经麻痹较少见。Emiroglu等^[8]报道了1例2.5岁不完全性川崎病女性患儿，在IVIG治疗2d后出现外展神经麻痹，于72h后消失，无后遗症，外展神经麻痹的发生可能是由相邻脑膜的炎症反应或颅内压升高后压迫导致的。该患儿在出现外展神经麻痹后接受了脑脊液检查，结果与无菌性脑膜炎相符，由于其在入院时即有嗜睡和过度兴奋的表现，故考虑无菌性脑膜炎主要由川崎病引起。由于川崎病并发外展神经麻痹的病例较少，尚未能判断该并发症是否会增加冠状动脉损害的风险。

3. 动眼神经麻痹

Thapa等^[20]报道了1例川崎病并发一过性动眼神经麻痹并伴有头痛的患儿，其动眼神经麻痹发生的可能原因是供应脑神经的血管发生暂时性血管炎。

4. 听神经受损

Smith等^[21]对川崎病并发听力障碍的8项研究进行了系统综述，发现川崎病与听力障碍之间存在一定联系，14%患儿出现了持续性的听力障碍，其发病机制目前尚未明确，可能与血管炎导致内耳毛细胞渗透平衡改变或与听神经轴突病变有关。Aggarwal等^[22]报道了1例6岁川崎病患儿，其于住院期间、开始使用药物之前出现听力下降，经进一步检查后诊断为双侧感觉神经性耳聋，因为耳聋出现在用药之前，故考虑是由川崎病引起的。川崎病大多数并发症具有自限性，但感觉神经受损可以是持续性的，这对婴幼儿的影响尤为明显。目前的研究显示川崎病与听力损失风险的增加有关，听力学评估或应作为川崎病日

常随访的必要组成部分，以助及早发现和听力损失，尽量减少其对婴幼儿言语和语言发展的潜在影响。

三、脑梗死、偏瘫及失语

川崎病并发偏瘫及失语仅有少数个案报道。Wada等^[23]报道了1例川崎病并发脑梗死的患儿，其入院时即有神经系统异常表现，包括运动失调、右侧偏瘫伴有腱反射亢进，给予大剂量IVIG治疗后症状改善，随诊12个月，获完全缓解，且无后遗症。兰玉清等^[24]报道了1例川崎病男性患儿，其在发热第6日出现右侧肢体关节疼痛、活动受限，同时伴有头痛、失语，给予IVIG治疗后2周恢复正常，这可能是由支配语言运动区和右侧大脑中央前回的血管炎性狭窄或栓塞所致。Nikkhah^[25]报道了1例4岁川崎病男性患儿，其入院时有偏瘫和失语，心脏彩超示冠状动脉血栓及动脉瘤，颅脑MRI示左侧基底神经节及外囊有高信号区，这与血栓引起的动脉缺血性脑卒中表现相符，磁共振血管成像示左侧大脑中动脉存在血栓且几乎完全闭塞，给予IVIG及阿司匹林治疗后症状好转。出院后于第12日和第26日随访，患儿的失语和偏瘫症状均消失。

四、颅内动脉瘤

Tanaka等^[26]首次报道了1例12岁的川崎病并发颅内动脉瘤患儿，患儿发病9年后因大脑后动脉瘤破裂而发生蛛网膜下腔出血，其病理学检查示内皮肥大细胞和炎症细胞浸润、动脉内皮增厚。颅内动脉瘤的发生机制可能与冠状动脉瘤发生类似。随后Ahn等^[27]又报道了1例6月龄的川崎病患儿，其于13月龄时出现大脑中动脉瘤破裂并引发蛛网膜下腔出血，术中发现动脉瘤内有血栓形成。因此，临床工作者应注意动脉瘤不仅可发生于冠状动脉，也可发生于颅内血管。

五、结 语

川崎病神经系统并发症在临床中并不少见，主要有无菌性脑膜炎、化脓性脑膜炎、颅神经麻痹、听神经受损等。在发病早期，该类并发症的临床表现不典型，容易被忽视，造成误诊或漏诊。其中，无菌性脑膜炎及化脓性脑膜炎常见，应高度重视，必要时应行腰椎穿刺进行鉴别

诊断。

参 考 文 献

- [1] McCrindle B W, Rowley A H, Newburger J W, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 2017, 135 (17): e927-e999.
- [2] 汤昔康, 覃丽君, 范毅敏. 川崎病并发心肌梗死5例报告. *新医学*, 2013, 44 (4): 243-246.
- [3] Liu X, Zhou K, Hua Y, et al. Neurological involvement in Kawasaki disease: a retrospective study. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2020, 18 (1): 61.
- [4] 马立吉. 川崎病非心血管并发症 121 例临床特点分析. *山东医药*, 2011, 51 (45): 101-102.
- [5] Martínez-Guzmán E, Gámez-González L B, Rivas-Larrauri F, et al. Neurological manifestations in atypical Kawasaki disease. *Rev Alerg Mex*, 2017, 64 (3): 376-380.
- [6] Zhang Y, Wan H, Du M, et al. Capillary leak syndrome and aseptic meningitis in a patient with Kawasaki disease: a case report. *Medicine*, 2018, 97 (23): e10716.
- [7] Kemmotsu Y, Nakayama T, Matsuura H, et al. Clinical characteristics of aseptic meningitis induced by intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2011, 9 : 28.
- [8] Emiroglu M, Alkan G, Kartal A, et al. Abducens nerve palsy in a girl with incomplete Kawasaki disease. *Rheumatol Int*, 2016, 36 (8): 1181-1183.
- [9] Hu F, Shi X, Fan Y, et al. Cerebrospinal fluid changes and clinical features of aseptic meningitis in patients with Kawasaki disease. *J Int Med Res*, 2021, 49 (2): 300060520980213.
- [10] 矫晓玲, 李坤霞. 川崎病误诊为化脓性脑膜炎. *临床误诊误治*, 2003, 16 (5): 397-398.
- [11] 杨士斌, 唐晓娜, 陈源, 等. 以化脓性脑膜炎为首发表现的不完全川崎病 1 例. *临床荟萃*, 2014, 29 (5): 559.
- [12] 聂圣兵. 以化脓性脑膜炎为首发表现的川崎病临床分析. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18 (13): 17-18.
- [13] Takeda Y, Ogawa M, Hoshina T, et al. A pediatric case of Kawasaki disease occurring during the treatment of pneumococcal meningitis. *Pediatr Neonatol*, 2021, 62 (5): 565-566.
- [14] Chen J, Liu P, Hu W, et al. Facial nerve palsy may indicate coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Clin Rheumatol*, 2021, 40 (10): 4191-4197.
- [15] Stowe R C. Facial nerve palsy, Kawasaki disease, and coronary artery aneurysm. *Eur J Paediatr Neurol*, 2015, 19 (5): 607-609.
- [16] 王梦娇, 孙景辉, 徐卉, 等. 川崎病并双侧面神经麻痹 1 例. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33 (13): 1030-1031.
- [17] Rodriguez-Gonzalez M, Castellano-Martinez A, Perez-Reviriego A A. Atypical presentation of incomplete Kawasaki disease: a peripheral facial nerve palsy. *J Emerg Med*, 2018, 55 (1): 118-120.
- [18] Peña-Juárez A, Medina-Andrade M A, Olivares I E R, et al. Multiresistant Kawasaki disease complicated with facial nerve palsy, bilateral giant coronary artery aneurysms, and stenosis of the right coronary artery in an infant. *J Clin Rheumatol*, 2021, 27 (8S): S351-S354.
- [19] 陈嘉蕾, 刘平, 胡文广, 等. 川崎病继发面神经炎 3 例临床分析并文献复习. *重庆医学*, 2016, 45 (31): 4436-4437.
- [20] Thapa R, Mallick D, Biswas B, et al. Transient unilateral oculomotor palsy and severe headache in childhood Kawasaki disease. *Rheumatol Int*, 2011, 31 (1): 97-99.
- [21] Smith K A, Yunker W K. Kawasaki disease is associated with sensorineural hearing loss: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2014, 78 (8): 1216-1220.
- [22] Aggarwal V, Etinger V, Orjuela A F. Sensorineural hearing loss in Kawasaki disease. *Ann Pediatr Cardiol*, 2016, 9 (1): 87-89.
- [23] Wada Y, Kamei A, Fujii Y, et al. Cerebral infarction after high-dose intravenous immunoglobulin therapy for Kawasaki disease. *J Pediatr*, 2006, 148 (3): 399-400.
- [24] 兰玉清, 黄芳. 川崎病并发失语及偏瘫 1 例. *中国冶金工业医学杂志*, 2007, 24 (5): 633.
- [25] Nikkha A. Atypical Kawasaki disease presenting with hemiparesis and aphasia: a case report. *Iran J Med Sci*, 2018, 43 (1): 86-89.
- [26] Tanaka S, Sagiuchi T, Kobayashi I. Ruptured pediatric posterior cerebral artery aneurysm 9 years after the onset of Kawasaki disease: a case report. *Childs Nerv Syst*, 2007, 23 (6): 701-706.
- [27] Ahn J H, Phi J H, Kang H S, et al. A ruptured middle cerebral artery aneurysm in a 13-month-old boy with Kawasaki disease. *J Neurosurg Pediatr*, 2010, 6 (2): 150-153.

(收稿日期: 2022-01-26)

(本文编辑: 洪悦民)