

·短篇论著·

幼年类风湿关节炎患儿感染水痘的临床特征

赵扬¹ 张新鑫² 赵卫红³ 庞琳¹

【摘要】目的 探讨幼年类风湿性关节炎(JIA)合并水痘患儿的临床特征。**方法** 收集2015年1月1日~2019年12月31日于首都医科大学附属北京地坛医院就诊的9例JIA合并水痘感染患儿(JIA合并水痘组)及同期年龄性别相匹配的18例单纯水痘患儿(单纯水痘组)的发热时间、高热比例、皮肤结痂时间、皮肤感染、血常规和肝功能及心肌酶等临床资料进行回顾性病例对照研究。**结果** JIA合并水痘组患儿9例,平均年龄(6.1 ± 4.0)岁,其中男4例,女5例;有水痘接触史者8例,高热者8例,体温最高 41°C 。单纯水痘组患儿均有明确水痘接触史,高热者4例,体温最高 39°C 。JIA合并水痘组患儿发热持续时间[(7.89 ± 2.15)d]长于单纯水痘组[(4.50 ± 1.20)d],差异有统计学意义($t = 2.89$ 、 $P < 0.001$)。JIA合并水痘组患儿有典型丘疹、疱疹、痂疹,皮疹全身密集分布,疱疹数量均超过50个,以颜面最多,枕部、前胸、后背及臀部明显,大部分斑丘疹融合成片,部分融合皮疹饱满透明,黏膜可见疱疹及糜烂。而单纯水痘组患儿较少见融合性疱疹、皮肤糜烂及感染。JIA合并水痘组患儿皮疹结痂时间[(10.78 ± 2.17)d]长于普通水痘组[(5.72 ± 1.02)d],差异有统计学意义($t = -4.24$ 、 $P < 0.001$)。JIA合并水痘组患儿发生蜂窝织炎者4例(44.44%),血常规粒细胞缺乏者3例(33.33%),血小板减少者2例(22.22%),肝功能异常者4例(44.44%)及心肌酶异常者4例(44.44%)。普通水痘组患儿中发生皮肤感染1例(5.56%),粒细胞缺乏者1例(5.56%)及心肌酶异常者1例(5.56%),无血小板减少和肝功能异常者。JIA合并水痘组患儿中重症出血性水痘1例。JIA合并水痘组患儿以阿昔洛韦抗病毒、大剂量静脉用人血丙种球蛋白持续治疗3~5 d,水痘皮疹给予重组人干扰素 α -1b凝胶搽豆治疗,治疗期间原发病JIA未出现活动表现。普通水痘组患儿给予重组人干扰素 α -1b凝胶搽豆治疗。**结论** 幼年JIA合并水痘患儿多出现高热,且热程较长,皮肤黏膜损伤较重,出现大疱、融合甚至蜂窝织炎。治疗以阿昔洛韦抗病毒、大剂量静脉给予人血丙种球蛋白,期间未见原发病复发。

【关键词】 儿童;幼年类风湿性关节炎;水痘;皮疹

Clinical features of children with juvenile idiopathic arthritis and varicella Zhao Yang¹, Zhang Xinxin², Zhao Weihong³, Pang Lin¹. ¹Department of Pediatrics, ²Department of Party Committee Office, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; ³Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Pang Lin, Email: panglin306@sina.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical features of juvenile rheumatoid arthritis (JIA) complicated with varicella. **Methods** From January 1st, 2015 to December 31st, 2019, a total of 9 cases of JIA with varicella (JIA with varicella group) and 18 cases with pure varicella (varicella group) with age and sex matching treated in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University were collected, and the fever time, hyperthermia ratio, skin scab time, skin infection, blood routine and liver function and myocardial enzyme of the two groups were analyzed by retrospective case-control study. **Results** The mean age of 9 children in JIA with varicella group was (6.1 ± 4.0) years old, among whom, 4 cases were male and 5 cases were female; 8 cases with varicella contact history, 8 cases with high fever, the highest body temperature was 41°C . All the children in varicella group had definite contact history of varicella, among whom, 4 cases with high fever, the highest body temperature was 39°C . The fever duration of cases in JIA with varicella group was significantly longer than that of varicella group [(7.89 ± 2.15) d vs. (4.50 ± 1.20) d], with significant difference ($t = 2.89$,

$P < 0.001$). A typical papules, herpes and scab were found in JIA with varicella group, and the skin rash was densely distributed throughout the body, the number of herpes was more than 50, mostly on the face, and occipital, forehead, back and buttocks obviously visible; most of the papules fused into pieces, part of the fusion rash were full transparent, herpes and erosion may occur on mucous membrane. But the fusion herpes, skin erosion and infection were rare in children of varicella group. Cases in JIA with varicella group had longer scab time than children with varicella $[(10.78 \pm 2.17) \text{ d vs. } (5.72 \pm 1.02) \text{ d}]$, with significant difference ($t = -4.24$, $P < 0.001$). In JIA with varicella group, 4 cases (44.44%) with cellulitis, 3 cases (33.33%) with granulocyte deficiency, 2 cases (22.22%) with thrombocytopenia, 4 cases (44.44%) with abnormal liver function and 4 cases (44.44%) with abnormal myocardial enzymes. In varicella group, 1 case (5.56%) with skin infections, 1 case (5.56%) with granulocyte deficiency and 1 case (5.56%) with abnormal myocardial enzymes, no case with thrombocytopenia or abnormal liver function. There was 1 case with severe hemorrhagic varicella in children with JIA and varicella group. Cases with JIA and varicella were treated with acyclovir and high-dose intravenous immunoglobulin for 3-5 days, varicella rash was treated with recombinant human interferon α -1b gel. Children with common aricella were treated with recombinant human interferon α -1b gel. **Conclusions** children of JIA with varicella usually had high fever, longer fever duration, severe skin mucosal damage, bullae, fusion and even cellulitis. Cases could be treated with acyclovir and high-dose intravenous human blood gamma globulin. During the treatment, the primary disease showed no activity.

【Key words】 Child; Juvenile idiopathic arthritis; Varicella; Rash

幼年特发性关节炎 (juvenile idiopathic arthritis, JIA) 是一组16岁以下儿童起病、原因不明、以慢性(持续6周或以上)关节炎为主要特征,可伴有其他组织、器官损伤的慢性全身性疾病,并除外其他疾病所致关节炎。JIA的发病机制尚未明确,多认为属于自身免疫性疾病,与遗传背景有关,也认为受某些病原微生物感染而诱发。JIA的治疗需要应用多种免疫抑制剂,如常规抗风湿药物甲氨蝶呤或来氟米特,以及越来越多的生物修饰抗风湿药物,如肿瘤坏死因子 α 抑制剂、T细胞共刺激、白细胞介素-1、白细胞介素-6或B细胞耗竭诱导剂等。每种药物都会增加感染性疾病及其并发症的易感性^[2-3]。水痘是由水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)引起的感染性疾病,免疫功能低下的患儿合并水痘可发生重症或全身播散性水痘,病变波及肺、肝、脾、胰、肾、肠和中枢神经系统等。JIA患儿的免疫功能状态受疾病及药物影响很大,合并水痘的相关报道非常少。本文回顾性分析JIA合并水痘患儿及单纯水痘患儿的临床资料,探讨JIA合并水痘患儿的临床表现、治疗及预防策略,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

选取首都医科大学附属北京地坛医院2015年1月1日~2019年12月31日收治的9例幼年JIA合并水痘的患儿为JIA合并水痘组,另外选择同期年龄和性别相匹配的18例单纯水痘患儿为单纯水痘组。

二、诊断标准和排除标准

1. 幼年特发性关节炎(JIA):16岁以前起病,持续6周或6周以上的单关节炎或多关节炎^[22],或存在下列体征中的2项或以上:①活动受限;②关节触痛;③关节活动时疼痛;④关节表面皮肤温度增高。

2. 水痘:符合《实用儿科学》中的诊断标准^[4],所有患儿血清学水痘病毒-IgM阳性,有典型的皮疹和(或)发热等临床症状。

3. 重症型水痘:多发生在恶性疾病或免疫功能低下患儿。持续高热或全身中毒症状明显,皮疹多且易融合成大疱型或呈出血性,可继发感染或伴血小板减少而发生暴发性紫癜。

4. 排除标准:①3个月内发生过水痘者;②患其他遗传性疾病者;③合并多器官或组织病变者;④其他原发性血管炎;⑤肿瘤性疾病:白血病、神经母细胞瘤等。

三、方法

回顾性分析JIA合并水痘患儿及普通水痘患儿的临床资料,比较其水痘接触史、热程、皮疹结痂时间、并发症及疗效。

四、统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。患儿年龄、热程、皮肤结痂时间为计量资料,且呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 t 检验。皮肤感染、粒细胞缺乏、血小板减少、肝功能异常、心肌酶异常为计数资料,以率表示,采用 χ^2 检验或Fisher确切概率检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组患儿的病因分析

JIA合并水痘组9例患儿中, 8例有水痘接触史, 1例无明确接触史; 单纯水痘组18例患儿均有明确水痘接触史。

二、两组患儿的一般资料

两组水痘患儿均为16岁以下婴幼儿。JIA合并水痘组9例患儿中男4例、女5例。18例单纯水痘组患儿中男8例、女10例。JIA患儿确诊至并发水痘的时间为 (6.67 ± 2.96) 个月, 应用甲泼尼松龙琥珀酸钠及甲氨蝶呤(每周使用甲氨蝶呤 $10 \sim 15 \text{ mg/m}^2$)时间 (3.89 ± 2.94) 个月。两组患儿出现水痘前均无其他并发症、无多脏器功能不全及先天性遗传代谢病。

三、两组水痘患儿的临床特征

9例JIA合并水痘患儿发热持续时间为 $(7.89 \pm 2.15) \text{ d}$, 较普通水痘患儿热程 $[(4.50 \pm 1.20) \text{ d}]$ 长, 差异有统计学意义($t = 1.12$ 、 $P < 0.001$)。JIA合并水痘组患儿中高热者8例(88.89%), 较单纯水痘高热患儿 $[4 (22.22\%)]$ 更为多见, 差异有统计学意义($\chi^2 = 10.8$ 、 $P = 0.03$)。

JIA合并水痘患儿体温最高 41°C , 疱疹数量均超过50个, 皮疹全身密集分布, 以颜面最多, 枕部、前胸、后背及臀部也密集丘疹、斑丘疹及疱疹。大部分斑丘疹融合成片, 疹间仅存少量正常皮肤, 疱疹大小不一, 易见较大水泡, 部分融合, 饱满透明, 黏膜可见疱疹及糜烂。单纯水痘组患儿水痘表现头皮、面部及躯干的丘疹, 疱疹及丘疱疹, 疱疹数量大部分不超50个, 未见融合, 未见皮肤黏膜溃烂。

JIA合并水痘组患儿皮疹结痂时间较单纯水痘患儿长 $[(10.78 \pm 2.17) \text{ d vs. } (5.72 \pm 1.02) \text{ d}]$, 差异有统计学意义($t = 2.84$ 、 $P < 0.001$)。JIA合并水痘组患儿发生皮肤感染者4例(44.44%), 均为蜂窝织炎; 单纯水痘患儿发生皮肤感染者1例(5.56%), 仅表现为水痘周围皮肤表面红肿、发热。

四、两组患儿的实验室指标检查

与单纯水痘组相比, JIA合并水痘组患儿粒细胞缺乏、血小板减少、肌酸激酶同工酶异常发生率差异均无统计学意义(P 均 > 0.05), 但肝功能异常发生率显著升高($\chi^2 = 9.39$ 、 $P = 0.007$), 见表1。

五、水痘重型病例相关指标与治疗

JIA合并水痘组患儿中1例为出血性水痘, 该患儿在诊断为JIA后4个月感染水痘, 应用甲泼尼松龙琥珀酸钠激素联合甲氨蝶呤治疗2个月, 入院时粒细胞缺乏($0.38 \times 10^9/\text{L}$), 丙氨酸氨基转移酶(132.8 U/L)及天门冬氨酸氨基转移酶(114.3 U/L)升高, 肌酸激酶同工酶(77.8 U/L)升高。

六、治疗及预后

1. 治疗: JIA合并水痘患儿应用免疫抑制剂(甲泼尼松龙琥珀酸钠及甲氨蝶呤)疗程为 (3.89 ± 2.94) 个月。均给予阿昔洛韦抗病毒治疗、大剂量静脉输注人血丙种球蛋白(华兰生物工程股份有限公司)持续 $3 \sim 5 \text{ d}$, 皮疹应用重组人干扰素 α -1b凝胶水痘表面搽豆治疗; 单纯水痘组患儿给予退热, 皮肤表面重组人干扰素 α -1b凝胶水痘表面搽豆治疗。JIA合并水痘患儿中3例出现皮肤细菌感染(蜂窝织炎), 单纯水痘组患儿中1例出现皮肤感染, 皮肤感染者均静脉注射抗菌药物(头孢美唑钠 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$, 间隔 12 h 1次), 肝功能异常者静脉输注复方甘草酸苷($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$)保肝治疗。

2. 预后: JIA合并水痘患儿皮疹结痂时间为 $(10.78 \pm 2.17) \text{ d}$, 较单纯水痘患儿 $[(5.72 \pm 1.02) \text{ d}]$ 长, 差异有统计学意义($t = 2.84$ 、 $P < 0.001$)。3例JIA合并水痘患儿粒细胞缺乏恢复正常时间为 $(11.3 \pm 3.4) \text{ d}$, 1例单纯水痘患儿粒细胞缺乏恢复正常7 d。4例JIA合并水痘患儿肝功能恢复正常时间平均为 $(12.0 \pm 2.8) \text{ d}$, 且未出现JIA活动表现。

JIA合并水痘组患儿 $(11.4 \pm 4.9) \text{ d}$ 水痘治愈, 单纯水痘组患儿 $(7.2 \pm 2.4) \text{ d}$ 水痘治愈。

表1 JIA合并水痘组和单纯水痘组患儿一般资料和临床特征

指标	JIA合并水痘组(9例)	单纯水痘组(18例)	统计量	P值
热程($\bar{x} \pm s, \text{d}$)	7.89 ± 2.15	4.50 ± 1.20	$t = 1.12$	< 0.001
高热[例(%)]	8 (88.88)	4 (22.22)	$\chi^2 = 10.8$	0.030
皮肤结痂时间($\bar{x} \pm s, \text{d}$)	10.78 ± 2.17	5.72 ± 1.02	$t = 2.84$	< 0.001
皮肤感染[例(%)]	4 (44.44)	1 (5.56)	$\chi^2 = 6.02$	0.030
粒细胞缺乏[例(%)]	3 (33.33)	1 (5.56)	$\chi^2 = 3.67$	0.090
血小板减少[例(%)]	2 (22.22)	0 (0.00)	$\chi^2 = 4.32$	0.100
肝功能异常[例(%)]	4 (44.44)	0 (0.00)	$\chi^2 = 9.39$	0.007
肌酸激酶同工酶[例(%)]	4 (44.44)	1 (5.56)	$\chi^2 = 2.08$	0.330

讨 论

水痘是由水痘-带状疱疹病毒(VZV)经呼吸道传播引起的急性发热出疹性疾病,好发于儿童,感染儿童可出现全身丘疹、疱疹、痂疹、发热等症状,多数患儿症状轻微,预后良好^[5]。VZV感染后,导致人体免疫力下降^[6],感染水痘带状疱疹病毒或者接种水痘减毒活疫苗后,机体产生特异性抗水痘抗体,保护性抗体在体内存在较长时间。

JIA是一种异质性疾病,临床表现复杂,全身症状重,病情易复发,早期临床症状不典型,诊断较为困难,晚期可出现关节功能受损、关节畸形和生长障碍,生活质量下降,严重危害患儿的身心健康^[7]。治疗JIA首要是控制发热及减轻急性期关节症状,减少致残和致畸等后遗症的发生。目前治疗方面尚无理想的特异方法,多采用糖皮质激素与非甾体类消炎药为主的联合治疗,甲氨蝶呤是目前应用最为广泛的抗风湿药^[8-9]。

本研究旨在探讨幼年类风湿性关节炎使用免疫抑制剂的患儿VZV感染的临床表现及并发症。大多数儿童VZV感染发生在3~8岁^[10-11],与幼年类风湿性关节炎好发年龄段重合。因JIA患儿使用免疫抑制剂以及免疫功能障碍,当合并VZV感染时的危险和致死因素增加。JIA患儿所使用的免疫抑制剂,增加了感染性疾病及其并发症的发生。在涉及免疫抑制剂安全性的研究中,有报道在医源性免疫抑制治疗中有幼年特发性关节炎儿童并发水痘病例^[12]。Wiegering等^[13]报道了2例免疫功能低下的JIA患者经阿昔洛韦治疗出现水痘而无其他并发症。在一项针对25例4岁以下的JIA儿童服用依那西普安全性的研究中,2例患者出现水痘,其中1例患者并发坏死性筋膜炎^[14]。本研究中9例水痘患儿大多为轻微病例,并发蜂窝织炎是最常见的并发症,在未合并其他基础疾病的水痘患者中亦是如此^[15-17],出现1例出血性水痘,此为免疫功能正常的水痘患者中罕见并发症^[18-19]。

JIA患儿应用免疫抑制剂后,其免疫功能不仅受本身疾病的影响,还在很大程度上受药物影响。免疫功能低下的患儿合并水痘可发生重症或全身播散性水痘。本研究中9例患儿在发生水痘前均已确诊为JIA数月,服用免疫抑制剂数月,出现水痘后其临床表现与文献报道^[10-11]单纯患水痘儿童的表现相比,高热比例升高,发热持续时间延长,水痘数量多,分布以头面及躯干为主,疱疹融合多见,疱疹较重,发生血液系统损害及肝功能损伤,重症病例比例较低。治疗方面,本组JIA患儿发生水痘的治疗方案与单纯水痘患儿类似,需要延长治疗时间,严密监测血常规和肝肾功能。预后方面,JIA患儿合并水痘,可不中断JIA药物治疗,如果病情加重,出现重症水痘,则不减量或停用免疫抑制剂。在抗病毒治疗方面,9例患者均给予静脉阿昔洛韦及大剂量丙种球蛋白治疗,治疗时间无明显延长。

综上,幼年JIA合并水痘患儿多出现高热,热程较长,皮肤黏膜损伤较重,出现大疱、融合甚至蜂窝织炎。治疗以阿昔洛韦抗病毒、大剂量静脉给予人血丙种球蛋白,期间未见原发病复发。而我国水痘疫苗为二类疫苗,故并非所有儿童均接种过水痘疫苗,细胞介导的免疫反应在控制水痘和诱导保护方面发挥至关重要的作用^[20-21],其对JIA的影响有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis[J]. Lancet,2007,369(9563):767-778.
- [2] Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 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[J]. Arthritis Care Res (Hoboken),2011,63(4):465-482.
- [3] Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials[J]. JAMA,2006,295(19):2275-2285.
- [4] 吴瑞萍,胡亚美,江载芳,等.实用儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2002:738.
- [5] 俞惠,朱启镨.水痘-带状疱疹病毒感染的研究现状[J].中国疫苗和免疫,2001,7(2):119-122.
- [6] Katsimpardi K, Papadakis V, Pangalis A, et al. Infections in a pediatric patient cohort with acute lymphoblastic leukemia during the entire course of treatment[J]. Support Care Cancer,2006,14(3):277-284.
- [7] Cimaz R, Von SA, Hofer M. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: the changing life of a rare disease[J]. Swiss Med Wkly,2012,142(19):w13582.
- [8] Ravelli A, Varnier GC, Oliveira S, et al. Antinuclear antibody-positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis[J]. Arthritis Rheum,2014,63(1):267-275.
- [9] Modesto C, Woo P, Garcia-Consuegra J, et al. Systemic onset juvenile chronic arthritis, polyarticular pattern and hip involvement as markers for a bad prognosis[J]. Clin Exp Rheumatol,2011,19(2):211-217.
- [10] Heininger U, Seward JF. Varicella[J]. Lancet,2006,368(9544):1365-1376.
- [11] Aebi C, Fischer K, Gorgievski M, et al. Age-specific seroprevalence to varicella-zoster virus: study in Swiss children and analysis of European data[J]. Vaccine,2001,19(23-24):3097-3103.
- [12] Woerner A, Ritz N. Infections in children treated with biological agents[J]. Pediatr Infect Dis J,2013,32(3):284-288.
- [13] Wiegering V, Schick J, Beer M, et al. Varicella-zoster virus infections in immunocompromised patients--a single centre 6-years analysis[J]. BMC Pediatr,2011,11:31.
- [14] Bracaglia C, Buono PS, Tozzi AE, et al. Safety and efficacy of etanercept in a cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis

- under 4 years of age J]. *J Rheumatol*,2012,39(6):128790.
- [15] Heininger U, Braun-Fahrlander C, Desgrandchamps D, et al. Seroprevalence of varicella-zoster virus immunoglobulin G antibodies in Swiss adolescents and risk factor analysis for seronegativity[J]. *Pediatr Infect Dis J*,2001,20(8):75-78.
- [16] Bonhoeffer J, Baer G, Muehleisen B, et al. Prospective surveillance of hospitalisations associated with varicella-zoster virus infections in children and adolescents[J]. *Eur J Pediatr*,2005,164(6):366-370.
- [17] Choo PW, Donahue JG, Manson JE, et al. The epidemiology of varicella and its complications[J]. *J Infect Dis*,1995,172(3):706-712.
- [18] Galil K, Brown C, Lin F, et al. Hospitalizations for varicella in the United States, 1988 to 1999[J]. *Pediatr Infect Dis J*,2002,21(10):931-935.
- [19] Guess HA, Broughton DD, Melton 3rd LJ, et al. Population-based studies of varicella complications[J]. *Pediatrics*,1986,78(4 Pt 2):723-727.
- [20] Etzioni A, Eidenschenk C, Katz R, et al. Fatal varicella associated with selective natural killer cell deficiency[J]. *J Pediatr*,2005,146(3):423-425.
- [21] Feldman S, Hughes WT, Daniel CB. Varicella in children with cancer: seventy-seven cases[J]. *Pediatrics*,1975,56(3):388-397.
- [22] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福堂实用儿科学[M]. 8版. 2015:740-741.
- (收稿日期: 2020-02-27)
(本文编辑: 孙荣华)

赵扬, 张新鑫, 赵卫红, 等. 幼年类风湿关节炎患儿感染水痘的临床特征[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2020,14(4):340-344.