

· 病例报告 ·

儿童川崎病并发胆汁淤积和无菌性脑膜炎一例

张玉凤¹ 徐鹏飞¹ 唐甜甜¹ 刘瑞清¹ 万涵²

【摘要】目的 分析1例川崎病并发胆汁淤积和无菌性脑膜炎患者的临床特征, 以提升临床对川崎病少见并发症的关注度。**方法** 回顾性分析2021年8月9日西安市儿童医院收治的1例川崎病合并胆汁淤积及无菌性脑膜炎患儿的临床资料、诊疗经过和预后。**结果** 患儿入院后血细胞分析提示白细胞($25.12 \times 10^9/L$)升高, 中性粒细胞比率为85.6%, C-反应蛋白(CRP): 159 mg/L, 红细胞沉降率为77 mm/h, 肝功能: 总胆红素($150.3 \mu\text{mol/L}$)和直接胆红素($117.4 \mu\text{mol/L}$)水平显著升高, 丙氨酸氨基转移酶(78 IU/L)和天门冬氨酸氨基转移酶(68 IU/L)水平轻微升高, 总胆汁酸($143 \mu\text{mol/L}$)水平升高。腹部CT显示胆囊体积显著增加, 胆管无明显扩张。超声心动图显示双侧冠状动脉扩张。脑脊液检查发现其压力轻度升高, 脑脊液细胞学、糖及氯化物均正常。脑部磁共振成像(MRI)和脑电图均正常。患儿诊断为川崎病合并胆汁淤积及无菌性脑膜炎, 经静脉滴注丙种球蛋白2 g/kg抗炎、阿司匹林和双嘧达莫抗凝、注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸利胆退黄、甘露醇脱水降颅压等治疗后患儿体温正常, 黄疸消退, 精神正常, 各项指标恢复正常, 无后遗症。**结论** 川崎病同时并发胆汁淤积和无菌性脑膜炎的病例临床较少见, 易漏诊误诊而延误治疗。对患有胆汁淤积和(或)无菌性脑膜炎和不明原因发热5 d以上的儿童应警惕川崎病, 早期诊断和及时治疗可减少川崎病的并发症。

【关键词】 川崎病; 胆汁淤积; 无菌性脑膜炎; 并发症

A child of Kawasaki disease complicated with cholestasis and aseptic meningitis Zhang Yufeng¹, Xu Pengfei¹, Tang Tiantian¹, Liu Ruiqing¹, Wan Han². ¹Second Department of Infectious Diseases, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China; ²Department of Hepatobiliary Surgery, The 521 Hospital of China Ordnance Industry, Xi'an 710065, China

Corresponding author: Wan Han, Email: 568276013@qq.com

【Abstract】Objective To analyze a case of Kawasaki disease complicated with cholestasis and aseptic meningitis, and to raise the attention to the rare complications of Kawasaki disease. **Methods** The clinical data, diagnosis and treatment process and prognosis of a child with Kawasaki disease complicated with cholestasis and aseptic meningitis admitted to Xi'an Children's Hospital on August 9th 2021 were analyzed, retrospectively. **Results** After admission, blood cell analysis showed that leukocytes ($25.12 \times 10^9/L$) increased, neutrophil ratio 85.6%, C-reactive protein (CRP) 159 mg/L, ESR 77 mm/h, total bilirubin ($150.3 \mu\text{mol/L}$) and direct bilirubin ($117.4 \mu\text{mol/L}$) increased significantly, alanine aminotransferase (78 IU/L) and aspartate aminotransferase (68 IU/L) increased slightly, total bile acids ($143 \mu\text{mol/L}$) increased. Abdominal CT showed a significant increase in the volume of gallbladder and no significant expansion of bile duct. Echocardiography showed bilateral coronary artery dilatation. Cerebrospinal fluid examination showed that the pressure increased slightly, and cerebrospinal fluid cytology, sugar and chloride were normal. Brain magnetic resonance imaging (MRI) and electroencephalogram (EEG) were normal. The patient was diagnosed as Kawasaki disease with cholestasis and aseptic meningitis. After treatment with intravenous gamma globulin 2 g/kg for anti-inflammation, aspirin and dipyridamole anticoagulation and inhibition of platelet aggregation, ademetonine for promoting jaundice regression, mannitol for cranial pressure reduction, the temperature returned normal, jaundice subsided, and his spirit was normal. After reexamination, all indicators recovered to normal without sequelae. **Conclusions** Kawasaki disease complicated with cholestasis and aseptic meningitis is rare, which is easy to be misdiagnosed and delayed to receive treatment. Therefore, clinicians are reminded

to be alert to Kawasaki disease for children with cholestasis and/or aseptic meningitis and unexplained fever for longer than 5 days. Early diagnosis and timely treatment can reduce the complications of Kawasaki disease.

【Key words】 Kawasaki disease; Cholestasis; Aseptic meningitis; Complication

川崎病（Kawasaki disease, KD）是一种多系统血管炎综合征，目前为止病因不明。1967年，川崎富作首次报道该病^[1]。迄今为止，冠状动脉病变是为最严重和最典型的并发症^[2-3]。但同时并发胆汁淤积和无菌性脑膜炎的病例鲜有报道。本文对2021年8月9日就诊于西安市儿童医院的1例川崎病合并胆汁淤积和无菌性脑膜炎患儿的诊治经过报道如下，旨在引起临床对川崎病少见并发症的重视，报道如下。

一、病例资料

患儿，男、5岁2个月，以“发热5 d，黄疸2 d，精神差1 d”为主诉入院。入院前5 d，患儿出现发热，热峰40.5℃，无寒战抽搐，外院考虑“呼吸道感染”给予抗感染对症治疗，但仍反复发热。2 d前患儿出现皮肤巩膜黄染，大便呈浅黄色，尿液呈深黄色。外院考虑“胆管炎”继续予以抗感染、退黄利胆等治疗，无好转。1 d前患儿无明显诱因出现非喷射状呕吐2次，伴精神差，为进一步治疗遂来本院。门诊查体发现患儿口唇潮红，脚底和手掌发红，躯干可见红色皮疹，遂以“川崎病？”收治。既往患儿体健，无过敏史。

入院查体：体温：39.6℃，呼吸：32次/min，脉搏：136次/min，血压：92/55 mmHg（1 mmHg = 0.133 kPa）。神志清楚、精神差，皮肤轻度黄染，躯干可见红斑，稍突出皮面，压之褪色，无痒感；手足肿胀。结膜稍充血，未见分泌物。巩膜黄染。口唇潮红，草莓舌阳性，口腔黏膜光滑完整。颈部可触及肿大淋巴结（直径> 2 cm）。咽

部充血，心、肺查体未见明显异常，腹部平软，右上腹轻压痛，无肌紧张及反跳痛，肝脾肋下未触及。神经系统查体：颈稍抵抗，余病理征均阴性。

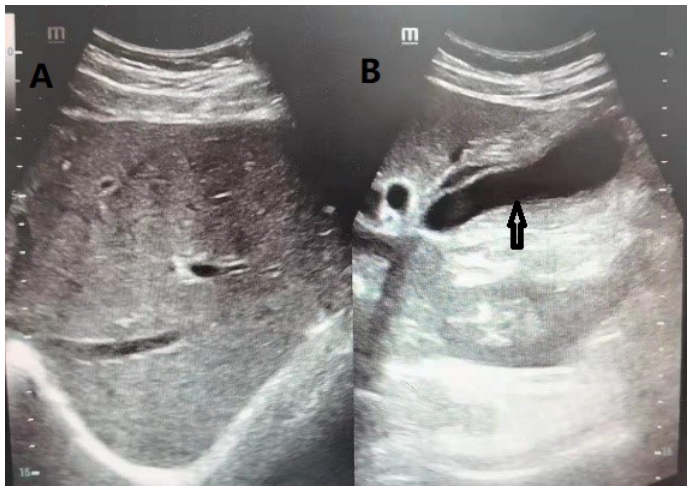
二、实验室指标和辅助检查

血常规：白细胞总数为 $25.12 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞比率为85.6%，淋巴细胞比率为10.2%，血红蛋白为114 g/L，血小板为 $268 \times 10^9/L$ ，C-反应蛋白（C-reactive protein, CRP）：159 mg/L；红细胞沉降率：77 mm/h；肝功能：总胆红素（150.3 μmol/L）和直接胆红素（117.4 μmol/L）水平显著升高，丙氨酸氨基转移酶（78 IU/L）和天门冬氨酸氨基转移酶（68 IU/L）水平轻微升高，总胆汁酸（143 μmol/L）水平亦升高（表1）。尿胆素原（+++），尿蛋白（-）。肾功能、心肌酶谱、电解质、血氨和凝血均正常。EB病毒抗体系列、抗-单纯疱疹病毒、抗-肺炎支原体、抗-水痘-带状疱疹病毒均阴性；血培养阴性。

心电图及胸片正常。腹部超声显示胆囊壁增厚，胆囊体积增大，肝脾正常（图1）。腹部计算机断层扫描（computed tomograph, CT）显示胆囊体积显著增加，胆管无明显扩张（图2）。超声心动图显示双侧冠状动脉扩张（左冠状动脉直径2.7 mm，右冠状动脉直径2.6 mm），但左心室功能正常。脑脊液（cerebro-spinal fluid, CSF）检查发现CSF压力升高（220 mmH₂O），蛋白质为394 mg/L，葡萄糖、氯化物和细胞数正常，革兰染色和印度墨水新生隐球菌囊和CSF培养均为阴性（表2）。脑部MRI和脑电图均正常。

表1 患儿血液指标

指标	治疗前	治疗后	参考范围
血红蛋白（g/L）	114	122	120~140
白细胞计数（ $\times 10^9/L$ ）	25.12	9.3	4~12
中性粒细胞比率（%）	85.6	53.2	31~70
淋巴细胞比率（%）	10.2	37.9	25~59
血小板计数（ $\times 10^9/L$ ）	268	776	100~300
C-反应蛋白（mg/L）	159	9.5	0~10
红细胞沉降率（mm/h）	77	40	0~22
总蛋白（g/L）	59.5	63.5	57~80
白蛋白（g/L）	35.9	38.5	37~51
总胆红素（μmol/L）	150.3	19.5	3.4~20.5
直接胆红素（μmol/L）	117.4	7.8	0~6.8
丙氨酸氨基转移酶（IU/L）	78	32	10~35
天冬氨酸氨基转移酶（IU/L）	68	34	10~35
总胆汁酸（μmol/L）	143	15	0~10

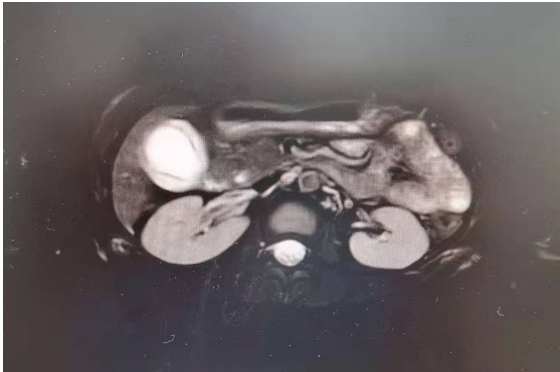


注：A：显示肝脏回声均匀，未见肝内胆管扩张；B：显示胆囊体积增大，胆囊壁增厚

图1 本病例腹部超声

表 2 患儿 CSF 指标

脑脊液指标	结果	参考范围
压力 (mmH ₂ O)	220	40~100
蛋白质 (mg/L)	394	200~400
葡萄糖 (mmol/L)	3.29	2.8~4.5
氯化物 (mmol/L)	123.5	117~127
白细胞总数 (× 10 ⁶ /L)	0	0~15
革兰染色	阴性	阴性
墨汁染色	阴性	阴性
CSF培养	阴性	阴性



注：胆囊体积显著增加，胆管无明显扩张

图2 本病例腹部计算机断层扫描 (CT)

三、诊疗经过

入院后，患儿诊断为KD合并胆汁淤积和无菌性脑膜炎。给予静脉注射丙种球蛋白 (intravenous immune globulin, IVIG) 2 g/kg冲击，甘露醇脱水降颅压，阿司匹林和双嘧达莫抗凝，注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸利胆退黄等治疗。12 h后体温正常，未再呕吐。3 d后大便颜色恢复正常，黄疸消退，尿液清澈，精神恢复正常，同时患儿指尖出现膜状脱皮。出院当天 (入院第8 d)，行腹部超声检查，显示胆囊体积较前缩小。复查脑脊液提示其压力和蛋白定量均已恢复正常。此外，复查白细胞计数为 $9.3 \times 10^9/L$ ，血小板计数为 $776 \times 10^9/L$ ，尿胆素和尿蛋白阴性，转氨酶和C-反应蛋白水平正常，红细胞沉降率为40 mm/h (表1)。出院后，患者继续口服阿司匹林和双嘧达莫。

四、随访

患儿出院后定期复诊，1个月后，超声心动图和腹部超声检查结果正常，实验室指标值均在正常范围内。

讨论 川崎病 (KD) 是一种病因不明的多系统血管炎

综合征^[4-5]。冠状动脉并发症是川崎病最严重和最典型的并发症^[6]。此外，KD患者也可能累及其他中等大小动脉，从而影响多个器官和组织，如肺和胃肠道^[7-8]。然而，KD同时并发胆汁淤积及无菌性脑膜炎尚少见报道。本文患儿为KD合并胆汁淤积及无菌性脑膜炎。本例川崎病的诊断基于以下证据：发热超过5 d，抗菌药物治疗无效；淋巴结肿大；口唇潮红、草莓舌阳性；结膜充血；皮疹、手足肿胀，恢复期指尖出现膜状脱皮；彩色超声提示冠状动脉扩张；实验室检查提示CRP和血小板升高。病毒和细菌检测结果均为阴性。该患儿因皮疹无瘙痒，无明显中毒症状，无心动过速，无呼吸困难或其他胸部不适，无药物过敏史，血压正常，嗜酸性粒细胞计数正常，故排除药物过敏反应和中毒性休克综合征。

肝内胆管淤积在婴儿时期较常见^[9-10]，是多种因素导致肝细胞和 (或) 胆管分泌异常的临床综合征，主要表现为皮肤发黄、大便发白、尿色深等症状，实验室检查提示血清胆红素升高，以直接胆红素为主，伴有胆汁酸和谷氨酰

胺水平升高。婴儿肝内胆汁淤积常见于传染性肝病^[11-12]、中毒性肝病^[13-14]、遗传性代谢性肝病^[15-16]、新生儿肠外营养^[17]、先天性胆道异常或发育不良^[18]、硬化性胆管炎^[19]和朗格汉斯细胞增生^[20]。仅少数研究报道了KD并发肝内胆汁淤积^[21]。肝内胆汁淤积症的诊断主要依据临床表现、血液生化和影像学检查,但肝内胆汁淤积缺乏特异性防治方案。本例患儿皮肤发黄,大便呈浅黄色,尿液呈深色,肝功能检查显示胆红素升高,以直接胆红素升高为主,同时胆汁酸升高和转氨酶轻度升高,提示胆汁淤积。影像学未见肝外胆管梗阻,考虑肝内胆汁淤积,该患儿恢复较快,可能与KD及时治疗有关。川崎病并发胆汁淤积的机制可能与非特异性炎症细胞浸润胆管有关,导致胆管上皮细胞不同程度的缺血性损伤和坏死^[22]。KD肝胆系统受累,例如黄疸,往往发生在较大年龄儿童,包括青少年^[23]。肝胆系统受累可预测KD^[24]对IVIG的抵抗,并可能增加冠状动脉异常风险^[25],但研究未能发现其相关性。

伴有神经系统并发症的KD偶有报道^[26]。无菌性脑膜炎常发生在川崎病急性期,主要表现为颅内压增高,出现头痛、呕吐、前囟膨出、脑膜刺激征等症状,部分病例可出现癫痫发作。该患儿诊断KD合并无菌性脑膜炎主要是根据临床症状包括发热、精神差和脑膜刺激征,结合CSF检查显示CSF压力升高,其蛋白、葡萄糖和氯化物以及细胞数正常,且CSF培养显示无细菌生长,所有病毒抗体均为阴性,脑部MRI和脑电图均正常,因此最终诊断为无菌性脑膜炎。加用甘露醇降颅压治疗对于KD合并无菌性脑膜炎的治疗具有重要意义,因为脱水后颅内压恢复,临床症状可得到缓解。该患儿恢复良好,无神经系统后遗症。KD合并无菌性脑膜炎是一种非感染性脑膜炎,发病机制尚未完全阐明。可能机制涉及全身性血管炎导致软脑膜血管炎症反应,但这种推测仍有待进一步证实。

综上,KD发病率近年来有所升高^[27],较多报道心血管并发症^[28]。然而,同时并发胆汁淤积及无菌性脑膜炎少见报道,应引起临床医生的更多关注。因此,临床工作中对于胆汁淤积和(或)无菌性脑膜炎和不明原因发热超过5 d的儿童,应警惕KD。早期诊断和及时治疗可以减少KD引起的并发症。

参 考 文 献

- [1] Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children[J]. *Arerugi*,1967,16(3):178-222.
- [2] Li D, Chen X, Li X, et al. Effectiveness and safety of dual antiplatelet therapy in coronary aneurysms caused by Kawasaki disease in children: study protocol for a multicenter randomized clinical trial[J]. *Transl Pediatr*,2021,10(7):1914-1923.
- [3] 张新艳,杨婷婷,何婷,等. 2012至2016年单中心川崎病流行病学及临床特征研究[J]. *中国循证儿科杂志*,2018,13(6):427-433.
- [4] 朱妍洁, 黄国英. 川崎病诊断中的生物标志物[J]. *国际儿科学杂志*,2019,46(2):77-80.
- [5] 赵峥山, 黄国英. 川崎病冠状动脉病变的遗传学研究进展[J]. *国际儿科学杂志*,2018,45(5):329-332.
- [6] 崔青, 沈捷. 川崎病冠状动脉病变的手术治疗[J]. *中华实用儿科临床杂志*,2021,36(10):789-793.
- [7] Singh S, Gupta A, Jindal A, et al. Pulmonary presentation of Kawasaki disease-A diagnostic challenge[J]. *Pediatr Pulmonol*,2018,53(1):103-107.
- [8] Colomba C, La Placa S, Saporito L, et al. Intestinal involvement in kawasaki disease[J]. *J Pediatr*,2018,202:186-193.
- [9] Seerat I, Khan EUD, Atique M, et al. Clinical spectrum of chronic liver disease with final outcome in children at a tertiary centre: A single-centre study[J]. *Pak J Med Sci*,2021,37(3):680-683.
- [10] 董琛, 黄志华. 婴儿胆汁淤积性肝病的诊断及鉴别诊断[J]. *中华实用儿科临床杂志*,2018,33(19):1441-1447.
- [11] Zafar M, Farooq M, Butler-Manuel W, et al. Vanishing bile duct syndrome associated with non-hodgkin's lymphoma and hepatitis E virus infection[J]. *Cureus*,14(1):e21328.
- [12] Ji SB, Lee SS, Jung HC, et al. A Korean patient with Guillain-Barré syndrome following acute hepatitis E whose cholestasis resolved with steroid therapy[J]. *Clin Mol Hepatol*,2016,22(3):396-399.
- [13] 马晓瑞, 李红霞, 马利. 348例药物性肝损害的临床分析[J]. *西安交通大学学报(医学版)*,2021,42(6):909-914.
- [14] 程丽. 药物性肝损害临床分析[D]. 山东大学,2016.
- [15] van Mil SW, van der Woerd WL, van der Brugge G, et al. Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 is caused by mutations in ABCB11[J]. *Gastroenterology*,2004,127(2):379-384.
- [16] Klomp LW, Vargas JC, van Mil SW, et al. Characterization of mutations in ATP8B1 associated with hereditary cholestasis[J]. *Hepatology*,40(1):27-38.
- [17] Wang H, Yang L, Wang J. Etiology of neonatal cholestasis after emerging molecular diagnostics[J]. *Transl Pediatr*,2022,11(3):359-367.
- [18] Zissimopoulos A, Cassimos D, Deftereos S, et al. Hepatobiliary scan in Alagille syndrome; arteriohepatic dysplasia[J]. *Hell J Nucl Med*,2009,12(2):158-60.
- [19] 王璐, 韩英. 原发性硬化性胆管炎诊治进展[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*,2020,12(2):7-12.
- [20] 宋佳, 尹凤荣, 王冬, 等. 伴肝内胆汁淤积的多系统朗格汉斯细胞组织细胞增生症[J]. *中华消化杂志*,2020,40(10):704-708.
- [21] 王策, 于宪一. 320例川崎病患儿临床特点及冠状动脉损伤的高危因素分析[J]. *中国小儿急救医学*,2018,25(12):939-942, 947.
- [22] 谢中国, 刘洋, 吴婷婷. 川崎病并发毛细血管渗漏综合征及肝内胆汁淤积一例[J]. *中华儿科杂志*,2016,54(2):156-157.
- [23] Pratap K, Gardner LS, Gillis D, et al. Hepatic predominant presentation of Kawasaki disease in adolescence case report and review of literature[J]. *BMC Gastroenterol*,2020,20(1):352.
- [24] Cha S, Yoon M, Ahn Y, et al. Risk factors for failure of initial intravenous immunoglobulin treatment in Kawasaki disease[J]. *J Korean Med Sci*. 2008;23(4):718-722.
- [25] Yi DY, Kim JY, Choi EY, et al. Hepatobiliary risk factors for clinical outcome of Kawasaki disease in children[J]. *BMC Pediatr*,2014,14:51.

- [26] 杜曾庆, 马越明, 王美芬, 等. 川崎病并发无菌性脑膜炎53例临床分析[J]. 中国小儿急救医学, 2012, 19(3): 294-296.
- [27] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华医学会儿科学分会风湿学组, 中华医学会儿科学分会免疫学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 川崎病诊断和急性期治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(1): 6-13.
- [28] 王程浩, 刘芳. 川崎病所致冠状动脉病变的病理改变及结局[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(22): 1757-1760.
- (收稿日期: 2022-06-21)
(本文编辑: 孙荣华)

张玉凤, 徐鹏飞, 唐甜甜, 等. 儿童川崎病并发胆汁淤积和无菌性脑膜炎一例 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2023, 17(1): 60-64.