

·标准·方案·指南·

儿童风湿病诊断及治疗专家共识(一)

全国儿童风湿病协作组(北京 100045)

儿童风湿性疾病在我国尚属于一发展中学科,许多疾病的诊断及治疗并不完全统一及规范。所以,为了响应中华儿科学会及中华风湿病学会的精神,儿童风湿病协作组成员经过反复讨论,撰写以下《儿童风湿病诊断及治疗专家共识》,此共识为系列内容,将相继刊出常见儿童风湿性疾病的诊断及治疗方法,以利于临床应用。

幼年特发性关节炎

幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)是儿童时期常见的结缔组织病,以慢性关节炎为其主要特征,并伴有全身多系统受累,也是造成小儿致残和失明的首要原因。

在一个多世纪以前,Still已经详尽地阐述了儿童关节炎和成人风湿性关节炎的区别。尽管在遗传学、病理学及分子学方面取得了许多进展,但JIA的病因仍不清楚。在最近几年里,JIA作为这一组异质性疾病的统称被广泛接受。国际风湿病联盟提出并修订了JIA的分类(表1),取代了以前的命名,包括欧洲命名的幼年慢性关节炎和美国命名的幼年类风湿关节炎。JIA的定义是: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(关节炎定义为关节肿胀/积液,或存在下列体征中的两项或两项以上:①活动受限;②关节触痛;③关节活动时疼痛;④关节表面皮温增高),并除外其他疾病所致。每一类型的JIA都需要除外其他可能的疾病。这一分类方法以主要的临床和实验室特征为基础,定义了特发性的儿童时期关节炎的不同类型。

JIA是一组异质性疾病,JIA的特点,包括临床表型、实验室检查、诊断要点及治疗原则均不完全相同,下面就从这些方面对常见亚型分别进行叙述。

1 全身型 JIA

1.1 概述

全身型幼年特发性关节炎(systemic onset JIA, SOJIA)定义为关节炎伴随全身临床症状,典型的弛张热,每日高峰超过39℃或更高,持续时间超过2周,至少合并以下症状之一:易消散的皮疹、淋巴结肿大、多浆膜炎或肝脾肿大。SOJIA可发生于任何年龄,但以5岁以前略多见,无明显性别差异。SOJIA的发病率大约是10/10万,约占JIA患儿的10%。本型的特点为起病多急骤,伴有明显的全身症状。

1.2 临床表现

1.2.1 发热 弛张型高热是此型的特点,体温每日波动于

36℃~41℃之间,骤升骤降,一日内可出现1~2次高峰,高热时可伴寒战和全身中毒症状,如乏力、食欲减退、肌肉和关节疼痛等,热退后患儿活动如常,无明显痛苦。发热可持续数周至数月,自然缓解后常复发

1.2.2 皮疹 也是此型典型症状,具有诊断意义,其特征为于发热时出现,随着体温升降而出现或消退。皮疹呈淡红色斑丘疹,可融合成片。可见于身体任何部位,但以胸部和四肢近端多见。

1.2.3 关节症状 关节痛或关节炎是主要症状之一。发生率在80%以上。可为多关节炎或少关节炎。常在发热时加剧,热退后减轻或缓解。以膝关节最常受累,手指关节、腕、肘、肩、踝关节也常受侵犯。反复发作数年后,部分患儿可形成关节强直。关节症状既可首发,又可在急性发病数月或数年后才出现。半数以上患儿有不同程度肌肉酸痛,多在发热时明显。

1.2.4 肝脾及淋巴结肿大 约半数病例有肝脾肿大,可伴有轻度肝功能异常,少数患儿可出现黄疸。体温正常后肝脾可缩小。多数患儿可有全身淋巴结肿大,肠系膜淋巴结肿大时可出现腹痛。

1.2.5 胸膜炎及心包炎 约1/3患儿出现胸膜炎或心包炎。但无明显症状,心肌也可受累,但罕见心内膜炎。少数患儿可有间质性肺炎。

1.2.6 神经系统症状 部分患儿出现脑膜刺激症状及脑病的表现,如头痛、呕吐、抽搐、脑脊液压力增高及脑电图改变。

1.3 实验室检查

目前SOJIA无特异性的实验室检查,但仍可表现以下异常,如:白细胞总数和中性细胞分类明显升高,白细胞总数可高达 $(30 \sim 50) \times 10^9/L$,并有核左移;中等度低色素、正常红细胞性贫血;血小板增高。CRP、ESR明显增高。重症患儿可有肝酶异常、血清铁蛋白增高、凝血功能异常,并伴有多克隆高球蛋白血症。通过骨髓穿刺等其他实验室检查,排除其他疾病。

1.4 诊断要点

1.4.1 诊断 SOJIA主要以弛张高热、随体温升降而隐现的皮疹和关节炎为特征,但是部分临床表现不典型或经过

表 1 JIA 的国际抗风湿病联盟分类标准(ILAR, Edmonton 2001)

分 类	定 义	剔 除 标 准
全身型JIA	关节炎 ≥ 1 个关节,发热至少 2 周(弛张高热 ¹⁾),至少持续 3 天,伴有以下一项或以上的症状 1. 间断出现的(非固定性的)红斑样皮疹 ²⁾ 2. 全身淋巴结肿大 3. 肝和(或)脾增大 4. 浆膜炎 ³⁾	A. 银屑病或患者或一级亲属有银屑病史 B. 大于 6 岁、HLA-B27 阳性的男性关节炎患者 C. 患强直性脊柱炎、附着点炎症相关的关节炎、伴炎症性肠病的骶髂关节炎、瑞特综合征或急性前葡萄膜炎,或一级亲属中有上述疾病之一 D. 至少两次类风湿因子 IgM 阳性,两次间隔至少 3 个月
少关节型JIA	发病最初 6 个月 1 ~ 4 个关节受累。分两个亚型: 1. 持续性少关节型:整个疾病过程中受累关节数 ≤ 4 个 2. 扩展性少关节型:病程 6 个月后受累关节数 > 4 个	上述 A、B、C、D、+ E E. 有全身型 JIA 的表现
多关节型JIA (RF 阴性)	发病最初 6 个月,受累关节 ≥ 5 个,RF 阴性	A、B、C、D、E
多关节型JIA (RF 阳性)	发病最初 6 个月受累关节 ≥ 5 个,在疾病的前 6 个月 RF 阳性 ≥ 2 次,两次间隔至少 3 个月	A、B、C、E
银屑病关节炎	关节炎合并银屑病,或关节炎合并以下至少 2 项 1. 指(趾)炎 ⁴⁾ 2. 指甲凹陷或指甲脱离 ⁵⁾ 3. 一级亲属患银屑病	B、C、D、E
与附着点炎症相关的关节炎	关节炎和附着点炎症 ⁶⁾ ,或关节炎或附着点炎症伴以下至少 2 项 1. 骶髂关节压痛或炎症性腰骶部疼痛 ⁷⁾ 或既往有上述疾病 2. HLA-B27 阳性 3. 6 岁以后发病的男性关节炎患者 4. 急性(症状性)前葡萄膜炎 5. 一级亲属中有强直性脊柱炎、与附着点炎症相关的关节炎、伴炎症性肠病的骶髂关节炎、瑞特综合征或急性前葡萄膜炎病史	A、D、E
未分化关节炎	不符合上述任何一项或符合上述两类以上的关节炎	

注: 1)弛张热定义为一天中体温峰值可达 39℃,两个峰值之间体温可下降至 37℃; 2)皮疹特点为热出疹出,热退疹退; 3)浆膜炎包括心包炎、胸膜炎、腹膜炎或同时具备 3 者; 4)指(趾)炎指至少 1 个指趾肿胀,常呈非对称性分布,并可延伸至指趾端; 5)任何时候出现 1 个或 1 个以上指甲至少 2 处凹陷; 6)附着点炎症指肌腱、韧带、关节囊或骨筋膜附着处压痛; 7)炎症性腰骶部疼痛指腰骶部疼痛伴有晨僵,活动后减轻

不规律治疗的患儿可能无典型的弛张高热、皮疹甚至关节炎,而表现为长期慢性发热、肝脾淋巴结肿大、浆膜炎和神经系统病变等。上述临床表现均无特异性,可以出现在各种感染性疾病如细菌、EB 病毒、寄生虫和布氏杆菌等病原感染和非感染性疾病中,如血液系统恶性淋巴瘤、白血病、恶性网状细胞病和其他结缔组织病如系统性红斑狼疮中,临床医生在诊断过程中需完善大量相关辅助检查、认真查体和仔细观察病情变化并行全面地鉴别诊断方有可能确诊。

SOJIA 诊断分类标准: 16 岁以前起病,关节炎 ≥ 1 个关节,发热至少 2 周(弛张高热),至少持续 3 d,伴有以下 1 项或以上的症状: ①间断出现的(非固定性的)红斑样皮疹; ②全身淋巴结肿大; ③肝和(或)脾增大; ④浆膜炎。

尚需除外下列情况: ①银屑病或患者或一级亲属有银屑病病史; ② > 6 岁、HLA-B27 阳性的男性关节炎患者; ③患强直性脊柱炎、附着点炎症相关的关节炎、伴炎症性

肠病的骶髂关节炎、瑞特综合征或急性前葡萄膜炎,或一级亲属中有上述疾病之一; ④至少 2 次类风湿因子 IgM 阳性,两次间隔至少 3 个月。

1.4.2 鉴别诊断 本病需与有相似临床表现的其他疾病相鉴别,见表 2。

本病尚需与一些少见的伴有长期发热的炎症性疾病相鉴别,如 Castleman's 病、家族性地中海热及高 IgD 综合征等。

1.5 治疗原则及方案

1.5.1 非甾体类抗炎药(NSAIDs) SOJIA 轻者只需要口服 NSAIDs(表 3)。对于 NSAIDs 的选择因人而异,每个个体对 NSAIDs 的疗效反应并不一致,如果用药 4 周无效时,换用另一种 NSAIDs 可能会有效,但要避免两种 NSAIDs 同时应用,以免增加其毒副作用。布洛芬为最常用的 NSAIDs,胃肠道不良反应轻微,较易耐受。萘普生也较常用,对减轻疼痛、缓解关节肿胀有较好的作用。吲哚美辛有较强的抗炎作用,可以选用于全身型 JIA,但由于其胃

表2 全身型幼年特发性关节炎的鉴别诊断

疾病	与全身型JIA鉴别要点
感染	血培养、PCR或特异抗原检测阳性； 持续性或不规则发热，间断发热； 各种皮疹（非全身型JIA典型皮疹）
白血病	间断发热，骨痛，全身症状明显
神经母细胞瘤	间断发热，持续性多器官受累
CINCA或NOMID	固定皮疹，不规则发热，神经系统并发症
川崎病	固定皮疹，皮肤黏膜症状，冠脉扩张
其他原发性 血管炎	不规则发热，固定、疼痛的皮疹或紫癜； 持续性多器官受累，肾脏受累
SLE	持续或间断发热，ANA、dsDNA阳性； 血细胞减少，其他系统受累

注：PCR. 聚合酶链反应；CINCA. 慢性婴儿神经皮肤关节综合征；NOMID. 新生儿起病的多系统炎性疾病；SLE. 系统性红斑狼疮；ANA. 抗核抗体；dsDNA. 双链DNA

肠道不良反应较大而限制了其应用，选择栓剂可以减少胃肠道不良反应。

和成人相比，儿童应用NSAIDs时的胃肠道不良反应相对较轻，所以通常选用传统NSAIDs用于JIA的治疗，大部分患儿均可耐受。如果患儿胃肠道对NSAIDs难以耐受时，可以选用COX-2抑制剂（西乐葆）。由于儿童本身心血管的高危因素较成人少，所以除特殊情况外，NSAIDs对于儿童的心血管不良反应并不需要特别关注。值得注意的是，个别儿童可能对NSAIDs过敏，严重者表现为渗出性多形红斑，可有多脏器功能损害，眼结膜严重受累并有致盲可能，所以用时需询问过敏史。

表3 儿童常用NSAIDs药物

药物	开始年龄	剂量 [mg/(kg·d)]	用法 (次/d)	最大量 (mg/d)
双氯芬酸钠	6个月	1~3	3	200
萘普生	2岁	10~15	2	1 000
布洛芬	6个月	30~40	3~4	2 400
美洛昔康	2岁	0.25	1	15
吲哚美辛	新生儿	1.5~3	3	200
痛灭定	2岁	20~30	3	600
西乐葆	2岁	6~12	2	400

1.5.2 糖皮质激素 若SOJIA患儿发热和关节炎未能为足量NSAIDs物所控制时，可加服泼尼松每日0.5~1 mg/kg，一次顿服或分次服用。一旦得到控制时即逐渐减量而停药。合并心包炎则需大剂量泼尼松治疗，剂量为2 mg/(kg·d)，分3~4次口服，待控制后逐渐减量至停药，或甲基泼尼松龙冲击，剂量为10~30 mg/kg，最大量不超过1 000 mg，每日1剂，连续3天，或隔日1剂，共3剂，随后给予小剂量的口服泼尼松。

1.5.3 缓解病情抗风湿药物(DMARDs) 通常需要加用改善病情抗风湿药，如甲氨蝶呤(MTX)、柳氮磺胺吡啶、来氟米特及羟氯喹等。MTX剂量为每周10~15 mg/m²口服，

每周1次口服。柳氮磺胺吡啶剂量为每日30~50 mg/kg，最大量不超过2 g/d，分2~3次口服。来氟米特维持剂量依体质量而不同，体质量<20 kg，为10 mg，隔日服用；体质量20~40 kg，为10 mg/d服用；体质量>40 kg，为10~20 mg/d服用。羟氯喹剂量为5~6.5 mg/(kg·d)，分次口服。上述药物一般为单一应用，如果病情较重者，可以选择联合用药。联合用药各个药物不良反应可能叠加，需予以注意。有些改善病情抗风湿药有诱发全身型JIA并发巨噬细胞活化综合征(MAS)的可能(如柳氮磺胺吡啶，甲氨蝶呤)，值得注意。

1.5.4 免疫抑制剂 如环孢素A，维持剂量为2~3 mg/(kg·d)，分2次服用，定期查血常规和肝功能并检测血药浓度。其他免疫抑制剂可选用环磷酰胺和硫唑嘌呤，均需定期查血常规和肝功能等，环磷酰胺往往不作为常规用药。

1.5.5 生物制剂 TNF-α抑制剂(Etanercept 依那西普，商品名：恩利，国产产品为益赛普；Adalimumab 阿达木单抗，商品名：修美乐)可以用于SOJIA，但对于SOJIA来说，该类药物抑制炎症发生的作用稍差，而改善关节症状、减轻关节破坏的作用较强。此外还有白介素-1拮抗剂(Anakinra)、白介素-6拮抗剂(Tocilizumab)，但在国内尚无相关产品。

1.5.6 中药制剂 可以选用白芍总苷等中药作为辅助药物进行治疗，安全可靠，且有一定的肝脏保护功能。

1.6 预后

全身型JIA在严重程度、病程、预后方面存在异质性。它可表现为单次发病，2~4年内病情缓解；反复复发，以全身症状伴轻度关节炎为特点；或是持续存在破坏性关节炎，通常在全身症状控制后更为突出。重症患儿可以在任何时间以关节外症状出现疾病的复发，或尽管正规治疗仍表现为活动性关节炎直至成人期。总之，全身型JIA预后较差，多数患儿会有长期的功能残疾。SOJIA患者容易并发巨噬细胞活化综合征，常常发病急、进展快，甚至威胁生命。目前认为全身型JIA的病死率仍高于其他亚型的JIA。

2 少关节型JIA

2.1 概述

少关节型是JIA最常见亚型，多发生于女童（女性与男性比为4:1），发病高峰在6岁之前。白种人儿童发病率为6/10 000，但不同的种族发病率有所差异。少关节型在发病最初6个月内有1~4个关节受累。如果病程>6个月关节受累数>4个，定义为扩展型少关节型；病程中受累关节≤4个，定义为持续型少关节型。

2.2 临床表现

膝、踝、肘或腕等大关节为好发部位，常为非对称性。其次为手的小关节，而这类关节受累预示银屑病关节炎的可能性。单侧膝关节反复慢性关节炎可知患侧肢体较对侧延长数公分。颞颌关节受累常见，但由于其症状不典型，通常在疾病的晚期才被发现。病初很少累及腕关节，若累

及则预示疾病进展为扩展型或多关节型关节炎。肩关节受累罕见。颈椎受累可表现为斜颈。多数患儿以关节疼痛和晨僵为主诉。25%的病例可无关节疼痛而仅有关节肿胀。虽然关节炎反复发作,但很少致残。

最常见的关节外表现为虹膜睫状体炎,又名慢性葡萄膜炎。约20%~30%患儿发生慢性虹膜睫状体炎而造成视力障碍甚至失明。但有部分患儿并无眼睛发红及畏光等不适表现,仅在常规裂隙灯检查中发现。葡萄膜炎常见于抗核抗体阳性患儿。

2.3 实验室检查

约50%~70%的少关节型患儿抗核抗体(ANA)检测可呈阳性,滴度波动在1:40~1:320。在幼年发病的女孩中ANA阳性出现的频率更高。CRP或ESR轻到中度的升高,ESR的明显升高预示疾病可进展为扩展型JIA。少数病例可有轻度的贫血。

2.4 诊断要点

诊断依据下列标准:起病年龄<16岁,慢性关节炎,病程>6周。发病最初6个月1~4个关节受累。分为两个亚型:①持续性少关节型:整个疾病过程中受累关节数≤4个。②扩展性少关节型:病程6个月后受累关节数>4个。

尚需除外下列情况:①银屑病或患儿或一级亲属有银屑病病史;②>6岁、HLA-B27阳性的男性关节炎患儿;③患强直性脊柱炎、附着点炎症相关的关节炎、伴炎症性肠病的骶髂关节炎、瑞特综合征或急性前葡萄膜炎,或一级亲属中有上述疾病之一;④至少2次类风湿因子IgM阳性,两次间隔至少3个月;⑤有全身型JIA表现。

少关节炎型JIA的鉴别诊断应除外其他类型的JIA,如与附着点炎症相关的JIA(ERA)和银屑病性JIA,以及脓毒性关节炎、反应性关节炎、异物性滑膜炎、色素沉着绒毛结节性滑膜炎、动静脉畸形、出血障碍(如血友病)、严重的创伤,包括非意外性损伤、莱姆病等。

2.5 治疗原则及方案

首选治疗是NSAIDs,NSAIDs可控制症状,但不能改善病程。不同的NSAIDs无疗效差异。一般不主张用激素全身治疗,大关节如膝关节大量积液的患儿,除用其他药全身治疗外,可在关节腔内抽液后,注入得保松,能解除疼痛,防止再渗液,并有利于恢复关节功能。若少关节型JIA对关节腔注射耐药,应考虑加用缓解病情抗风湿药如甲氨喋呤或TNF- α 拮抗剂,尤其是扩展型少关节型JIA处于进展期。所有的JIA患儿均应行裂隙灯检查来筛查葡萄膜炎。轻者可用扩瞳剂及激素类眼药水滴眼;对严重影响视力患儿,除局部注射激素外,需加用泼尼松每日口服,继以隔日顿服。虹膜睫状体炎一般对泼尼松很敏感,无需大剂量服用,一些患儿服用2~4 mg/d即能见效。可以选用白芍总苷等中药作为辅助药物进行治疗。

2.6 预后

大多数少关节型JIA患儿预后良好,但部分患儿病情

易反复。应用甲氨喋呤治疗以来扩展型少关节炎型JIA约有60%~70%的患儿得到了部分或完全缓解。最差的预后是视力的丧失,尤其是在早期就有明显的眼睛受累者。其他后遗症包括双下肢不等长,其他关节受累,如颞下颌关节。一项长期随访研究证实,若没有应用生物制剂,50%少关节型JIA的患儿在成人期会出现持续性疾病活动,或出现关节功能受损。

3 多关节型JIA(RF阴性)

3.1 概述

类风湿因子阴性型占新发关节炎病例20%~30%。本病的发病年龄有两个高峰,一个高峰为3.5岁左右,另一高峰是10~11岁之间。

3.2 临床表现

关节炎起病隐匿,受累关节呈对称性或非对称性分布,可同时累及大小关节。典型病例的小关节滑膜炎与成人类风湿关节炎的区别在于幼年起病时近端指间关节而非掌指关节最易受累。颈椎及下颌关节常累及。抗核抗体阳性的患儿中,年龄<6岁的女童常以非对称性关节炎起病,葡萄膜炎高发;抗核抗体阴性者,年龄在7~9岁的大龄儿童常出现大小关节对称性受累。

3.3 实验室检查

急性期反应物显著升高,同时伴轻度贫血。40%的患儿ANA检测阳性,RF阴性。

3.4 诊断要点

诊断依据下列标准:起病年龄<16岁,慢性关节炎,病程>6周。发病最初6个月,受累关节≥5个,RF阴性。

尚需除外下列情况:①银屑病或患儿或一级亲属有银屑病病史;②>6岁、HLA-B27阳性的男性关节炎患儿;③患强直性脊柱炎、附着点炎症相关的关节炎、伴炎症性肠病的骶髂关节炎、瑞特综合征或急性前葡萄膜炎,或一级亲属中有上述疾病之一;④至少2次类风湿因子IgM阳性,两次间隔至少3个月;⑤有全身型JIA表现。

需要与此病相鉴别的疾病包括幼年特发性关节炎的其他亚型,如扩展型少关节炎、ERA和银屑病性关节炎。其他主要鉴别诊断包括其他结缔组织病,如系统性红斑狼疮,特别是ANA阳性的年长女性患儿应注意除外本病;淋巴瘤、白血病;脓毒败血症性多关节炎很罕见,但淋球菌感染、莱姆氏病导致的关节炎可有上述表现;对于年长(>6岁,HLA-B27阳性)的男性儿童,应注意除外脊柱关节病的可能。

3.5 治疗原则及方案

治疗需应用足量NSAIDs,如果用药4周无效时,换用另一种NSAIDs可能会有效,但要避免两种NSAIDs同时应用,以免增加其不良反应。

根据关节炎症情况及全身炎症反应可加服小剂量泼尼松0.2~0.3 mg/(kg·d),一次顿服或分次服用。一旦得到控制时即逐渐减量而停药。

多关节型的患儿一经确诊,即需要改善病情抗风湿药物的治疗。甲氨喋呤是首选药物,大多数患儿在应用甲氨喋呤6个月内症状可得到缓解,也可以应用柳氮磺胺嘧啶、来氟米特及羟氯喹等。具体用药剂量可参考SOJIA详述。上述药物一般为单一应用,如果病情较重者,可以选择联合用药。联合用药时各个药物不良反应可能叠加,需予以注意。

上述治疗疗效不显著的患儿,应考虑应用TNF- α 拮抗剂,依那西普剂量为0.4 mg/(kg·次),每周2次,皮下注射;阿达木单抗剂量为20~40 mg/(kg·次),每2周1次,皮下注射,适用于12岁以上儿童。

较新的研究表明,甲氨喋呤联合TNF- α 拮抗剂用于治疗JIA,在减缓骨损害方面是唯一的联合用药方案。

物理治疗是必需和重要的治疗方法,所有JIA患儿的肌肉强直、肌肉重塑及关节保护,均需要物理治疗。

可以选用白芍总苷等中药作为辅助药物进行治疗。

3.6 预后

约30%的患儿可达到长期缓解;病程5年内得到缓解的概率最高。对称性关节炎及早期手部关节受累的患儿容易远期致残及预后较差。此类患儿最终身高受限,但较全身型患儿稍好。

4 多关节型JIA(RF阳性)

4.1 概述

类风湿因子阳性型占JIA的5%~10%。更多见于女性患儿,研究表明男女比例为5.7:12.8。

4.2 临床表现

典型的关节症状表现为渐进性、对称性的多关节受累,多累及手部的小关节,如近端指间关节、掌指关节、腕关节;关节受累情况与成人类风湿关节炎相似。儿童通常表现为30个以上的关节受累。病初可能伴有低热,此类发热与全身型JIA明显不同。类风湿因子阳性型患儿可发生Felty综合征(脾大伴白细胞减少)。约10%的患儿可出现类风湿结节,常见于肘关节周围。葡萄膜炎少见。本型关节症状较重,最终约半数以上发生关节强直变形而影响关节功能。

4.3 实验室检查

多有急性期反应物增加及贫血(正细胞正色素性贫血)。较少患儿有ANA阳性。间隔3个月的2次RF检测阳性。与成人类风湿性关节炎相似,RF的检测包括IgG和IgM抗体。此类患儿的抗CCP抗体更具特异性,它与关节破坏相关。

4.4 诊断要点

诊断依据下列标准:起病年龄<16岁,慢性关节炎,病程>6周。发病最初6个月,受累关节 $\geq$ 5个,RF阳性。

尚需除外下列情况:①银屑病或患儿或一级亲属有银屑病病史;②>6岁、HLA-B27阳性的男性关节炎患儿;③患强直性脊柱炎、附着点炎性相关的关节炎、伴炎症性肠病的骶髂关节炎、瑞特综合征或急性前葡萄膜炎,或一

级亲属中有上述疾病之一;④有全身型JIA表现。

对于RF阳性的JIA(多关节型)患儿,在没有2次确定的RF阳性结果时,应注意与其他亚型的JIA相鉴别。此时的关节炎,即便是未接受任何处理及治疗的患儿,在JIA分类中也很难归类。

4.5 治疗原则及方案

RF阳性的多关节型患儿,具有长期关节骨破坏的危险。一经确诊,即需要加用缓解病情药物的治疗。甲氨喋呤是首选药物,也可以应用柳氮磺胺嘧啶、来氟米特及羟氯喹等。具体用药剂量可参考SOJIA详述。上述药物一般为单一应用,如果病情较重者,可以选择联合用药。

另外,由于该型的高致残性,应考虑甲氨喋呤联合应用TNF- α 拮抗剂,用法同前述。联合生物制剂治疗可以延缓骨质破坏,减少致残的发生率。

需应用足量NSAIDs,如果用药4周无效时,换用另一种NSAIDs可能会有效,但要避免2种NSAIDs同时应用,以免增加其不良反应。

根据关节炎情况及全身炎症反应可加服小剂量泼尼松0.2~0.3 mg/(kg·d),一次顿服或分次服用。一旦得到控制时即逐渐减量而停药。

物理治疗是必需和重要的治疗方法,另可以选用白芍总苷等中药作为辅助药物进行治疗。

4.6 预后

与其他类型的JIA患儿相比,多关节型(RF阳性)患儿的病程较迁延。预后明显差于其他亚型。长期随访研究表明,RF阴性的多关节受累患儿与全身型患儿有类似的关节功能性预后,两者预后均优于RF阳性的多关节型患儿。

5 银屑病性关节炎

5.1 概述

银屑病性关节炎是指兼有关节炎和银屑病,或关节炎兼具以下至少2条者:指(趾)炎、指甲异常(2个以上指甲凹陷或指甲松动)、一级亲属有银屑病病史。银屑病性关节炎患儿占JIA的2%~15%。在美国,此型更常见于白种人,约90%的银屑病性关节炎患儿是白种人。女童较男童更易发病,典型的起病年龄为7~10岁。虽然银屑病可晚于关节炎起病多年发生,但大多在关节炎起病2年内伴发。具体病因尚不清楚,但本型有明显的遗传倾向。

5.2 临床表现

关节炎多为非对称性分布,大小关节均可受累(大关节通常为膝关节和踝关节),典型症状为指趾炎,足趾较手指及远端指间关节更为显著。受累关节总数局限,多发生于少关节型患儿。15%的银屑病性关节炎患儿可发生葡萄膜炎。

5.3 实验室检查

银屑病性关节炎患儿的血沉、CRP、血小板可能轻度升高,同时伴慢性疾病引起的轻度贫血。约50%的患儿ANA阳性。RF检测为阴性。

5.4 诊断要点

诊断银屑病性关节炎需具备关节炎合并银屑病,或关节炎合并以下至少2项:①指(趾)炎;②指甲凹陷或指甲脱离;③一级亲属患银屑病。

尚需除外下列情况:①>6岁、HLA-B27阳性的男性关节炎患儿;②患强直性脊柱炎;附着点炎症相关的关节炎、伴炎症性肠病的骶髂关节炎、瑞特综合征或急性前葡萄膜炎,或一级亲属中有上述疾病之一;③至少2次类风湿因子IgM阳性,两次间隔至少3个月;④有全身型JIA表现。

如果未追问患儿及其一级亲属的银屑病病史,银屑病性关节炎患儿常被误诊为少关节型JIA,需注意鉴别。

5.4 治疗原则及方案

该病的治疗与少关节型的治疗相似;局限性关节受累的患儿对关节腔内注射类固醇激素反应较好。NSAIDs有助于改善症状,如晨僵等,但不能改善疾病的长期转归。甲氨蝶呤对银屑病皮肤及关节损害有效。对于难治性患儿,建议应用TNF- α 拮抗剂,可显著减少骨破坏。通常不选用口服皮质激素。规律的前色素膜炎筛查是非常必要的,治疗方法同少关节型JIA。

5.5 预后

ILAR标准中关于儿童银屑病性关节炎远期预后的数据较少。一项历时7年,关于63例幼年银屑病性关节炎患儿的回顾性研究显示,40%病情持续活动,8%患儿有严重的功能受限。银屑病性关节炎患儿的葡萄膜炎与少关节型相似,病情隐匿、非疼痛性,未经治疗可致盲。因此必须严密监测。

6 与附着点炎症相关的关节炎

6.1 概述

与附着点炎症相关的关节炎(ERA)已取代了先前针对儿童所定义的幼年强直性脊柱炎或血清学阴性的附着点关节炎综合征,本病男性多发,男女之比为6~9:1,以8~15岁儿童起病多见。本病的病因至今未明。目前认为由于患儿存在遗传易感因素,在某些环境因素触发下致病。本病有家族易感性,一般认为本病的发病与HLA-B27有显著的相关性,国外报道其阳性率为90%。

6.2 临床表现

典型病例表现为6岁以上男童起病(通常为青春期前及青春期),以骶髂关节、脊柱和四肢大关节的慢性炎症为主。此型的一个显著特点是附着点炎(肌腱或韧带与骨骼的连接点)。髌骨下韧带、跟骨肌腱、插入跟骨的跖腱膜是最常受累部位。关节炎以髋关节、膝关节、踝关节为著,可对称分布亦可呈非对称分布。表现为关节肿痛和活动受限,部分患儿有夜间痛,查体受累关节肿胀、触痛、活动受限,肌腱附着点肿胀、压痛。

病初脊柱不易受累,但是,部分患儿可能逐渐进展为具有成人强直性脊柱炎典型特点的骶髂关节炎和脊柱炎。

骶髂关节病变可于起病时发生,但多数于起病数月至数年后才出现,典型症状为下腰部疼痛,初为间歇性,数月或数年后转为持续性,疼痛可放射至臀部,甚至大腿,查体骶髂关节压痛,髋关节4字征阳性。随病情进展,腰椎受累时可致腰部活动受限,向前弯腰时腰部平直。严重者病变可波及胸椎和颈椎,使整个脊柱呈强直状态。当胸椎受累时胸廓扩展受限。测定腰部前屈活动的方法为Schober试验。其方法为在髂后上棘连线中点与垂直向上10cm处及向下5cm处各作一标志,测定腰部前屈时两点间的距离,正常人前屈时此两点间距可长达至20cm以上(即增加5cm以上)。

与附着点炎症相关的关节炎可伴随急性前葡萄膜炎,表现为急性红眼、眼痛,若不治疗可能致盲。此外,还可有全身症状如低热、乏力、食欲低下、消瘦和发育障碍等。

6.3 实验室检查

尽管在80%~90%的本型患儿可检测到HLA-B27,并有助于明确诊断,但本型目前尚无特异性实验室检查手段。血沉可轻度或显著增快,可伴轻度贫血。RF阴性,ANA可阳性。超声可检查附着点炎。早期骶髂关节炎X线表现有时很难确定。CT、MRI分辨率高,层面无干扰,有利于发现骶髂关节轻微的变化,适于骶髂关节炎的早期诊断。

6.4 诊断要点

关节炎和附着点炎症,或关节炎或附着点炎症伴以下至少2项:①骶髂关节压痛或炎症性腰骶部疼痛或既往有上述疾病;②HLA-B27阳性;③6岁以后发病的男性关节炎患儿;④急性(症状性)前葡萄膜炎;⑤一级亲属中有强直性脊柱炎、与附着点炎症相关的关节炎、伴炎症性肠病的骶髂关节炎、瑞特综合征或急性前葡萄膜炎病史。

尚需除外下列情况:①银屑病或患儿或一级亲属有银屑病病史;②至少2次类风湿因子IgM阳性,两次间隔至少3个月;③有全身型JIA表现。

另外,在明确感染源之前,病程迁延的反应性关节炎患儿或炎症性肠病相关性关节炎患儿可表现为附着点炎,常被归类为该类型。下列情况可混淆本型的诊断,如儿童期反应性关节炎及疼痛综合征;泛发性骨骼肌痛病患儿可伴有程度很轻的附着点炎,可能被误诊为附着点炎症。

6.5 治疗原则及方案

本病至今尚缺乏满意的治疗。治疗的目的在于控制炎症,缓解疼痛,保持良好的姿势和关节功能。患儿宜睡木板床或硬床垫,避免睡高枕。加强功能锻炼及体育活动、以改善姿势和增强腰肌力量。

药物治疗方面尽管尚未比较儿童应用柳氮磺胺吡啶与甲氨蝶呤的差异,但患儿对上述两种药的反应都很好。附着点炎的患儿需加用NSAIDs缓解症状。有时跟骨筋膜腔内注射类固醇有效,或短期加用口服糖皮质激素。如果病情较重,静脉甲基泼尼松龙冲击疗法非常奏效。

已有研究表明,TNF- α 拮抗剂对中轴关节受累的患儿有效。中轴关节受累时,在脊柱发生关节侵蚀和融合等不

可逆性损害之前,应早期应用TNF- α 拮抗剂。TNF- α 拮抗剂也可以改善外周关节炎和关节附着点炎。

也可以加用中药制剂白芍总苷等辅助治疗。

6.6 预后

对于儿童与附着点炎相关的关节炎持续或反复发作的髋、膝、踝和趾间关节炎较成人多见。病情活动可持续多年而转入静止状态,但最终发展至整个脊柱受累而强直。女童强直性脊柱炎发病较男童晚,外周关节如小关节、上肢关节及颈椎受累较男童更常见,但病情较轻,较少累及整个脊柱。本病临床表现特异性较差,容易误诊。若诊断及治疗得当,可明显缓解疾病进展,减少关节功能受限程度及致残率。

7 未分化的幼年特发性关节炎

由于ILAR分类标准中包括剔除标准,若严格按照该标准分类,可致一些关节炎患儿无法归类。未分化的幼年特发性关节炎是指不完全符合任何一型关节炎的诊断标准或剔除标准,或同时符合一型以上关节炎诊断标准。少关节型患儿如果一级亲属有银屑病家族史,应被剔除该诊断。就医疗而言,未分化关节炎的治疗方法与上文提到的方法相同。

附:巨噬细胞活化综合征

1.1 概述

巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS)是一种严重的有潜在生命危险的风湿性疾病的并发症,可以并发于各种风湿性疾病,但最常并发于SOJIA。引起MAS的原因并不十分清楚,可能与患者本身免疫细胞功能紊乱有关。MAS的确切发病机制并不完全清楚,T淋巴细胞和分化完好的巨噬细胞的增生和过度活化是MAS发病的基础,持续的过度增生可以造成细胞因子,如TNF- α 、IL-1、IL-6在短期内的瀑布样释放,导致了MAS的临床特征和实验室改变。

1.2 临床表现

1.2.1 发热 不可缓解的高热,往往持续不退,有的表现为SOJIA时的弛张热,但多为稽留热,持续高热常常是MAS的首发症状。

1.2.2 肝脾和淋巴结增大 增大程度各病例不同;肝功能急剧恶化,可以表现为恶心、呕吐、黄疸及肝酶在短期内迅速增高,程度可达数千甚至过万国际单位每升,并可以出现肝脏其他代谢功能紊乱。

1.2.3 出血现象 可以表现为皮肤紫癜、易损伤、黏膜出血,消化道出血,也可能出现弥漫性血管内凝血(DIC)。

1.2.4 中枢神经系统功能障碍 可以有嗜睡、烦躁、定向力障碍、头痛、抽搐、昏迷。

1.2.5 肾脏、肺脏及心脏受累 该病临床表现的严重程度变化非常大,可以非常严重,脑功能、心脏功能、呼吸功能和肾脏功能衰竭;也可以仅表现为持续发热,不伴有明显的

器官增大,血象相对降低,轻微的凝血功能障碍。

1.3 实验室检查

1.3.1 血常规 末梢血细胞减低,可以是白细胞减低、贫血、血小板减低,1系或3系减低。

1.3.2 肝功能 血清肝酶增高,ALT、AST、GGT等增高,可有血胆红素增高。

1.3.3 凝血功能异常 可有PT、APTT延长,纤维蛋白原降低,FDP增加,D-二聚体增高。

1.3.4 血生化的改变 有三酰甘油、LDH增高,LDH可以迅速增高而且程度较高;其他肌酶可以增高;钠离子、白蛋白减低。

1.3.5 ESR降低 ESR降低是合并MAS的特征之一,往往可以降为正常。

1.3.6 血清铁蛋白增高 是本病特点之一,增高程度往往达数千甚至上万,可以作为预测MAS发生及监测MAS病情变化的指标

1.3.7 组织病理学特征 可以在骨髓穿刺活检、淋巴结或肝脾活检时发现分化完好的极度活跃增生的吞噬了血细胞的吞噬细胞。不是所有患者均可以发现,尤其在疾病早期。但如果发现吞噬细胞,则对诊断有非常重要的意义。

1.4 诊断要点

MAS是一种威胁生命的并发症,有报道病死率达20%~60%,所以早期诊断及快速和有效的治疗是关键。MAS尚无明确的诊断标准,可以参考Ravelli 2002年和2005年的初步诊疗方案(表4、5)。

表4 SOJIA合并MAS的参考诊断指标(2002年)

临床标准
持续高热
肝和(或)脾增大(肋缘下>3cm)
中枢神经系统受累
出血
实验室标准
全血细胞减低[WBC<9 000/mm ³ 和(或)Hgb<9.0 g/dl和(或)PLT<262 000/mm ³]
ESR下降($\leq$ 26 mm/h)
肝功损害(GOT $\geq$ 59 U/ml和(或)GPT $\geq$ 42 U/ml)
凝血异常[纤维蛋白原 $\leq$ 250 mg/dl和(或)FDP+]
血清铁蛋白增高($\geq$ 5 460 ng/ml)
组织病理学标准
骨髓中吞噬血细胞

从表中可见,MAS的标准与HLH不同,有些指标异常变化的程度较轻,这与其原发病的改变有关,也是为了能够早期诊断。在临床上密切观察病情的动态变化,可能更有意义。在诊断中尚需要鉴别诊断,如:疾病的活动和复发、继发感染及药物不良反应。

1.5 治疗原则及方案

1.5.1 肾上腺皮质激素 静脉应用肾上腺皮质激素是治疗

表5 SOJIA 合并 MAS 的参考诊断指标(2005 年)

临床标准
1. CNS功能障碍(易激惹、定向力障碍、嗜睡、头痛、抽搐、昏迷)
2. 出血表现(紫癜、易出血、黏膜出血)
3. 肝脾增大(肋缘下 ≥ 3 cm)
实验标准
1. 血小板 $\leq 262 \times 10^9/L$
2. 谷草转氨酶 $> 59 U/L$
3. 白细胞 $\leq 4.0 \times 10^9/L$
4. 纤维蛋白原降低($\leq 2.5 g/L$)
组织学标准
骨穿有巨噬细胞吞噬血细胞的证据
诊断原则 :诊断MAS需要任何2个或以上的实验室标准 , 或2个以上的临床和(或)实验室标准。骨髓中发 现吞噬血细胞 ,仅仅是对于可疑病例才必须具备
建议 :上述诊断指标仅用于活动性SOJIA合并MAS ,实验室 检查值仅作为参考

MAS 的首选治疗方法,常常需要大剂量甲基泼尼松龙冲

击治疗,剂量为 $30\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,一般最大剂量为 $1\text{ g}/\text{d}$,连用 $3\sim 5\text{ d}$,改为口服。如果病情需要,可以重复应用。

1.5.2 环孢素 A 可以联合应用环孢素 A 治疗,它通过抑制巨噬细胞和 T 细胞而达到治疗 MAS 的有效作用,所以也有学者将其定为治疗 MAS 的一线药物。常用剂量为 $2\sim 8\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,急性期以静脉用药为佳,一旦病情控制,即改为口服治疗,需监测血药浓度。

1.5.3 生物制剂 治疗 MAS 的生物制剂为细胞因子拮抗剂,依那西普(Etanercept)是 TNF 受体拮抗剂,阿那白滞素(Anakinra)是 IL-1 拮抗剂,有报道应用这些药物有很好的治疗作用,尤其是 Anakinra 对 MAS 和难治性 SOJIA 都有较好的效果。还有另一类细胞因子拮抗剂,IL-6 拮抗剂有望对 SOJIA 和 MAS 的治疗带来希望。但是,应用该类药物易致感染,需要注意。目前我国尚无 IL-1 及 IL-6 拮抗剂可以应用。

1.5.4 其他治疗 其他治疗还有静脉输注免疫球蛋白(intravenous infusion of immunoglobulin, IVIG),应用 VP16 及血浆置换,但报道较少,作用尚不确定。

(李彩凤 何晓琥执笔)

(上接第 983 页)

为 5 个能区进行发育商的评定,结果显示外部性脑积水对患儿学龄前总体发育商无明显影响,与麦坚凝等报道相符,但其中适应能力及社交行为仍较落后于正常儿童。这与该部分患儿由于脑局部微小功能的变化导致可能的脑电改变^[7],以及对气质因素的影响^[8]有关。虽然 EH 儿童预后良好,常无癫痫、运动障碍等神经系统的严重障碍,但可能会出现不同程度的精神行为问题^[9],今后尚需继续对该类患儿进一步跟踪随访,了解 EH 对学龄前及学龄后有无更长远的影响。所以借此研究大力推广通过 CT 特征及动态临床表现对该病尽早作出诊断,并及早进行针对性训练,达到心理行为的适当康复。

参考文献:

[1] 文正青. 外部性脑积水的CT诊断及临床应用价值 [J]. 中国CT和MRI杂志,2004,2:17.
[2] 张晓东. 婴儿特发性脑积水 [J]. 临床神经病学杂志,1995,8(4):242-243.

[3] 刘本波,姜喜刚,高强. 外部性脑积水的CT诊断与鉴别诊断 [J]. 医学影像学杂志,2008,18:357.
[4] 张桂本,徐金生,张红. 论外部性脑积水的临床和CT诊断 [J]. CT理论与应用研究,1996,5(1):9-11.
[5] Trauel D, Eslinger PJ. Effects of early onset brain injury on the development of cognition and behavior introduction to the special issue [J]. Dev Neuropsychol, 2000,18(3):273-280.
[6] 麦坚凝,徐开寿. 额叶皮质发育不良婴儿神经精神发育随访分析 [J]. 中国实用儿科杂志,2003,18(12):727-729.
[7] 钱薇珍,甘颖妍,麦坚凝. 外部性脑积水对儿童行为、气质、社会生活能力及脑电功能的影响 [J]. 广州医药,2008,39(4):41-42.
[8] Pittman T. Significance of a subdural hematoma in a child with external hydrocephalus [J]. Pediatr Neurosurg, 2003,39(2):57-59.
[9] Ravid S, Maytal J. External hydrocephalus a probable cause for subdural hematoma in infancy [J]. Pediatr Neurol,2003,28(2):139-141.

(收稿日期:2009-11-24)