



www.printo.it/pediatric-rheumatology/CN/intro

少见的儿童原发性系统性血管炎

第几版本2016

1. 什么是血管炎

1.1 什么是血管炎

血管炎是指血管壁的炎症，包括广义的一组疾病。原发性血管炎是指疾病的靶器官为血管。血管炎以受累血管的大小和类型进行分类，其严重程度从轻症到危及生命不尽相同。"少见"是指此类疾病在儿童中少见。

1.2 血管炎是一种常见病吗？

某些急性原发性血管炎是常见的儿科疾病（如过敏性紫癜和川崎病），而下面所述的疾病是较为罕见的，其准确的发病率尚不清楚。在儿童被确诊之前，父母可能从未听说过血管炎这一名词。过敏性紫癜和川崎病下面会单独列出。

1.3 血管炎的病因是什么？它遗传吗？它传染吗？我们怎样预防它？

通常这类疾病在同一家庭内多发的并不多见。在大部分病例中，该病人是家族中唯一的患者，其同胞兄弟很少同患此病。本病的发病可能是多种因素共同作用的结果。目前认为，基因变异、感染（作为诱因）和环境因素在发病过程中起重要作用。

血管炎没有传染性，也不能预防或治愈，但本病是可以被控制的，即达到疾病不活动、体征和症状消失，这一阶段被称为"缓解期"。

1.4 血管炎时血管发生了什么变化？

血管壁被机体的免疫系统攻击，导致管壁的肿胀和结构的破坏。病变的血管内血流受阻、血栓形成，加之管壁的肿胀，最终可导致血管狭窄或闭塞。

血液中的炎性细胞聚集在血管壁上，导致血管的进一步损害，甚至累及血管周围组织，从组织病理标本中可以看到上述改变。

血管壁的渗透性增加，可致血管中的液体进入血管周围组织中引起水肿。这些病理改变主要引起这组疾病出现不同类型的皮疹或皮肤改变。

血管狭窄或闭塞，以及少见的血管破裂，都可引起血管周围组织的损伤，大脑、肾脏、肺及心脏均可严重受累。广泛（系统性）的血管炎因伴有大量炎症因子的释放而导致全身症状，如发热、不适及实验室炎症指标（血沉、C-反应蛋白）的异常。血管造影（一种可见血管的放射性检

查方法)可以发现动脉血管形态的异常。

2. 诊断与治疗

2.1 血管炎有哪些类型？如何分类的？

儿童血管炎依据受累血管的大小进行分类。大血管炎，如多发性大动脉炎，主要损害主动脉及其分支。中等血管炎主要累及肾脏、肠道、大脑及心脏（如结节性多动脉炎、川崎病）。小血管炎主要累及小血管，包括毛细血管（如过敏性紫癜、肉芽肿性多血管炎、嗜酸性多血管炎、皮肤白细胞破碎性血管炎、显微镜下多动脉炎）。

2.2 主要症状是什么？

此类疾病的症状根据受累血管的数量（广泛或局限）、部位（大脑、心脏等重要器官或皮肤、肌肉）及血流障碍的程度不同而不尽相同。轻者仅表现为短暂少量的血流减少，严重时血管完全闭塞导致周围组织缺氧缺血，最终形成闭塞疤痕性损伤。组织损伤的程度决定了组织器官功能障碍的程度。血管炎的典型症状将在下述疾病中详细介绍。

2.3 如何进行诊断？

血管炎诊断较为困难，其症状与许多常见的儿科疾病相似。诊断依靠专家对临床症状、血和尿的实验室检查、影像学检查（如超声、X线、CT及MRI扫描、血管造影）的综合分析，必要时可对受累组织和最易获得的组织的进行病理检查以明确诊断。由于此类疾病少见，因此有必要将患儿转至专业的儿童风湿病中心诊疗，由儿科专业医生及影像学专家共同协作诊疗。

2.4 本病是可以治疗的吗？

是的，血管炎可以治疗，但有一些复杂病例治疗困难较大。大多数接受正确治疗的患者，疾病可以得到控制（缓解）。

2.5 如何进行治疗？

血管炎的治疗是长期和复杂的。治疗的主要目的是尽快控制疾病（诱导治疗）和长期维持缓解（维持治疗），并避免不必要的药物副作用。治疗方法需根据患者的年龄、病情严重程度进行个性化选择。

现已证明，糖皮质激素联合应用免疫抑制剂（如环磷酰胺）可有效缓解疾病。

常用于维持治疗的药物包括：硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、吗替麦考酚酯及小剂量的泼尼松。当常用药物无效时，可根据个人情况选择其他药物来抑制激活的免疫系统和炎症反应，包括最新的生物制剂（如TNF抑制剂、利妥昔单抗）、秋水仙碱和沙利度胺。

服用足够的钙剂和维生素D可预防长期应用糖皮质激素引起的骨质疏松症。应用小剂量阿司匹林或抗凝剂可预防血小板凝集，高血压患者可给予降压药物。

物理疗法可以改善肌肉骨骼功能，同时需给予患者及其家人心理和社会支持以减轻由慢性病所致的心理压力。

2.6 非传统的/替代治疗有什么？

这组疾病有许多补充或替代疗法，常常令患儿及家长在选择时感到困惑。这些疗法可能需花费大量时间与金钱，加重患儿的负担，因此需仔细考虑其风险与益处。如果想尝试补充或替代疗法，最好同儿童风湿病医生协商。一些补充或替代疗法会与传统疗法相互作用，大部分医生不会反对补充疗法，并会给予相关的治疗建议。有一点至关重要，治疗过程中不能随便停用规定药物，某些药物如糖皮质激素需坚持应用以控制疾病，如果疾病尚在活动期，停用药物会非常危险，请务必与医生协商用药事宜。

2.7 随访

定期随访的主要目的是评估疾病的活动性、治疗效果及可能出现的药物副作用，以取得最佳疗效。随访的频率和形式取决于疾病的类型、严重程度及所用药物，在疾病的早期阶段以门诊随访为主，较为复杂的病人则需入院随访，随着疾病的控制，可适当延长随访问隔时间。

评估血管炎的疾病活动性有多种方法。家长被要求报告患儿所有的身体状况的变化，有些病例要求报告患儿的尿试纸检查及血压变化的情况。详细的临床检查结合分析患儿的主要症状是评估疾病活动性的重要部分。血和尿的实验室检查可用来监测炎症活动性、器官功能及药物副作用，根据不同病人受累器官的不同，由不同的专家进行检查评估，包括影像检查。

2.8 疾病会持续多久？

少见的原发性血管炎是一种长期的，有时可持续终身的疾病。这些疾病可能急性起病，病情严重甚至危及生命，以后逐渐发展为比较慢性的疾病。

2.9 疾病的远期进展（预后）如何？

少见的原发性血管炎的预后是非常不同的，不仅取决于受累血管、器官的类型和程度，也取决于从发病到开始治疗的间隔时间及个人对治疗的反应。器官受损的危险性与疾病活动状态的持续时间相关，重要器官的损害可造成终生后遗症。若给予正确治疗，一年内可达到临床缓解。缓解期可以持续终生，但通常需长期维持治疗。疾病在缓解期可以复发，复发时需加强治疗。如不治疗死亡风险相当高。由于这类疾病很少见，因此缺乏远期预后及死亡率的确切资料。

3. 日常生活

3.1 疾病如何影响患儿及家庭的日常生活？

开始发病时，患儿出现疾病的临床表现，但诊断尚未明确，整个家庭常常会非常紧张。对疾病本身和疾病治疗的理解能帮助家长和患儿应对令人不愉快的诊断和治疗过程，并能坚持随访。一旦疾病得到控制，患儿常常可恢复正常的家庭和学校生活。

3.2 关于学校？

一旦疾病得到适当的控制，应鼓励患儿尽快返回学校，但是需告知学校患儿的情况，使学校重视患儿的病情。

3.3 关于运动？

一旦疾病得到缓解，应该鼓励患儿参加他们喜爱的运动。

根据患儿器官功能受累的情况，包括肌肉和关节功能的情况，以及因应用激素而影响的骨骼状态，建议他们参与不同的运动。

3.4关于饮食？

目前没有证据表明特殊的饮食可以影响疾病的病程和预后。建议给予健康的、营养均衡的饮食，包括充足的蛋白质、钙和维生素。当患儿应用糖皮质激素时，应限制糖、脂肪和盐的摄入，以减少药物副作用。

3.5气候会影响疾病过程吗？

气候是否影响疾病过程尚不明确。一旦病变破坏了血液循环，主要是指手指和脚趾处的血管炎，寒冷的环境可使病情加重。

3.6关于感染和接种疫苗？

应用免疫抑制剂的患儿，感染可导致严重的后果。一旦患儿接触了水痘和带状疱疹，应该立即联系医生，以接受抗病毒药物或特定的抗病毒免疫球蛋白治疗。接受治疗的患儿发生常见感染病的风险也轻微增高，他们还可能发生少见病原体的感染，这些病原体在免疫系统健全的个体不会引起感染。有时可长期应用抗生素（复方新诺明）以预防卡氏肺囊虫引起的肺部感染，这种感染对于免疫抑制的患者来说是致命的。

接受免疫抑制治疗的患儿应延期接种减毒活疫苗，如抗腮腺炎、麻疹、风疹、脊髓灰质炎、结核病的疫苗。

3.7关于性生活、怀孕和节育？

由于大多数药物可损害胎儿发育，因此患者在性生活中要采取节育措施，这是非常重要的。细胞毒性药物（主要是环磷酰胺）可以影响患者的生育能力，这主要取决于药物治疗过程中的总剂量（累积剂量），在儿童期或青春期用药影响较小。

4. 结节性多动脉炎

4.1什么是结节性多动脉炎？

结节性多动脉炎（PAN）是一种主要影响中小动脉的血管壁坏死性血管炎。许多动脉的血管壁受累，呈斑片状分布，炎症部分的动脉壁变薄，在血流压力的冲击下形成沿动脉走行的小结节样腔隙（动脉瘤），这就是为什么叫结节性动脉炎的原因。皮肤多动脉炎主要影响皮肤和骨骼肌肉（有时主要是肌肉和关节）而不是内脏器官。

4.2它是常见的吗？

PAN在儿童非常少见，估计每年每百万人仅有1例新发病例。男女发病率相同，好发年龄在9-11岁。在儿童，它可能与链球菌感染相关，但与B型或C型肝炎病毒关系不大。

4.3主要症状是什么？

最常见的症状是持续发热、不适、疲乏和消瘦。

受累器官不同则症状不同。组织血供减少可以引起疼痛，因此不同部位的疼痛常常是PAN的首发症状。在儿童，肌肉关节疼痛和肠道动脉受累引起的腹痛最为常见。如果睾丸血供受影响，会出现阴囊疼痛。皮肤损害可表现为不同形态的无痛性皮疹（如紫癜或网状青斑），也可表现为皮肤痛性结节甚至溃疡和坏疽（完全的血供缺失导致末端肢体如手足、足趾、耳朵、鼻尖等部位的坏死）。肾脏损害可产生血尿和蛋白尿，并引起高血压。神经系统也可有不同程度的损害，患儿可有癫痫、中风或其他神经症状。

在一些严重病例，病情会急剧恶化。实验室检查显示血液化验有明显的炎症表现，如白细胞显著增高（白细胞增多症）和血红蛋白减低（贫血）。

4.4如何进行诊断？

PAN的诊断需除外其他引起儿童发热的原因，如感染性疾病。如患儿存在持续的全身或局限性临床表现，且抗菌药物治疗无效，则支持本病的诊断。本病确诊需血管造影证实存在血管病变，或组织病理活检见到血管壁的炎症反应。

传统的血管造影术是一种将造影剂注入血管，使血管在X线下显影的一种放射性检查方法，目前也应用CT血管造影术。

4.5如何进行治疗？

糖皮质激素仍然是治疗儿童PAN的主要药物。给药方式（通常在疾病活动期静脉给药，之后改为口服治疗）、药物剂量和用药时间需根据患者病变范围和严重程度进行个体化调整。如病变局限于皮肤和骨骼肌肉系统，则不需要应用免疫抑制剂。然而，病情严重或有重要器官受累时需尽早加用其他药物，以达到病情缓解（即所谓的诱导缓解治疗），常用药为环磷酰胺。对于病情严重且药物治疗反应差的病人，可应用生物制剂，但其治疗效果尚未明确。

一旦疾病活动得到控制，需继续进行维持治疗，常用于维持治疗的药物为硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、吗替麦考酚酯。

根据个人病情不同，亦可应用传统药物进行治疗，如青霉素（链球菌感染后的病人）、扩张血管药物（血管扩张剂）、降压药、抑制血液凝集药物（阿司匹林或抗凝剂）、止痛药（非甾体类抗炎药）。

5.多发性大动脉炎

5.1什么是多发性大动脉炎？

多发性大动脉炎（TA）主要侵犯大动脉，常见为主动脉及其分支和主肺动脉及其分支。有时用“肉芽肿性”或“大细胞性”血管炎这样的名词，来描述显微镜下的小结节病变，表现为在动脉管壁围绕一种特殊的大细胞（巨细胞）形成。在某些文献记载中，它也被称之为“无脉症”，因为一些病例可表现为四肢脉搏消失或脉率不等。

5.2这是一种常见病吗？

在世界范围内，本病在非白种人（主要是亚洲人）中更为常见，欧洲人中非常少见。女孩（通常在青春期）发病多于男孩。

5.3主要症状是什么？

早期症状为发热、食欲不振、体重下降、肌肉及关节疼痛、头痛和盗汗。实验室检查可发现炎症指标升高。当动脉炎症进展，可出现缺血的体征。高血压是儿童常见的首发症状，因为腹部动脉受累导致肾脏血供不足。四肢脉搏无脉、双侧肢体血压不对称、狭窄动脉处的血管杂音、严重的肢体疼痛（跛行）是常见表现。头痛、各种神经系统症状和眼部症状提示脑血流供应受损。

5.4如何进行诊断？

多普勒超声检查对发现接近心脏的主动脉干受损很有帮助，但不易发现外周动脉受损。磁共振血管成像（能显示血管结构和血流的磁共振技术）是发现主动脉及其分支病变最好的方法。而传统的血管造影术，是将造影剂直接注入血管，在X线下可以显示较小血管的病变。也可应用计算机断层扫描（CT血管成像）来发现血管病变。正电子断层扫描（PET），是将放射性同位素注入静脉，用扫描仪进行记录，可发现放射性同位素在炎症反应活跃的区域累积，借此来显示动脉壁受损的范围。

5.5如何进行治疗？

糖皮质激素仍然是治疗儿童TA的主要药物。给药方式（通常在疾病活动期静脉给药，之后改为口服治疗）、药物剂量和用药时间需根据患者病变范围和严重程度进行个体化调整。在病程早期可联合应用免疫抑制剂以减少激素用量，常用药物为硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、吗替麦考酚酯。在病情严重的病例，常首先应用环磷酰胺以控制病情（即所谓的诱导治疗）。在病情严重且药物治疗反应差的病例，有时会应用生物制剂（如TNF阻断剂或托珠单抗），但其治疗效果尚未明确。根据个人病情不同，亦可应用传统药物进行治疗，如扩张血管药物（血管扩张剂）、降压药、抑制血液凝集药物（阿司匹林或抗凝剂）、止痛药（非甾体类抗炎药）。

6. ANCA相关性血管炎：韦格纳肉芽肿（GPA）和显微镜下多动脉炎（MPA）

6.1 什么是ANCA相关性血管炎？

GPA是一种慢性全身性血管炎，主要侵犯小血管，多发生在上呼吸道（鼻腔和鼻窦）、下呼吸道（肺部）和肾脏。“肉芽肿”是一种显微镜下可见的炎性损伤，即在血管内和血管周围形成小的多层结节。

MPA主要侵犯小血管。在这两种疾病过程中，会产生一种叫做ANCA（抗中性粒细胞胞浆抗体）的抗体，因此，两种疾病被称之为ANCA相关性血管炎。

6.2 它是常见的吗？它在儿童和成人是不同的吗？

GPA是一种罕见的疾病，尤其在儿童更为罕见。确切的发病率尚不明确，估计每年每100万儿童中新发病例不超过1个。超过97%的已报告病例为白种人（高加索人）。在儿童男女发病率相等，但在成人，男性的发病率稍高于女性。

6.3主要症状是什么？

大部分病人表现为鼻窦充血，且不能被抗生素和解除充血的药物缓解。本病亦可表现为鼻中隔结痂、出血和溃疡形成，有时可形成鼻畸形，即所谓的鞍鼻。

声门以下的气道炎症可造成气管狭窄，从而导致声音嘶哑和呼吸困难。肺内炎性肉芽肿可导致呼

吸短促、咳嗽、胸痛等肺炎的表现。

肾脏损害在疾病初期只见于一小部分患者，但随着病情的进展发生率升高，可表现为尿检异常、肾功能损害和高血压。炎性组织在眼球后堆积可将眼球向前推挤形成眼球前突，中耳受累可表现为慢性中耳炎。一般症状如体重下降、乏力、发热和盗汗较为常见，也可以表现为不同的皮肤、骨骼肌肉的损害。

在MPA，肾脏和肺是最常见的受累器官。

6.4如何进行诊断？

有上下呼吸道炎症损伤的临床表现，同时存在肾脏受累的表现，如血尿和蛋白尿，由肾脏清除的物质（肌酐和尿素）在血中的水平升高，提示肾功能下降，此时应高度怀疑本病的可能。

血液化验检查通常有非特异性炎症指标（ERS、CRP）的升高，以及ANCA阳性。组织病理活检可以明确诊断。

6.5如何进行治疗？

糖皮质激素联合应用环磷酰胺是儿童GPA/MPA诱导治疗的主要方法。其他抑制免疫系统的药物，如利妥昔单抗，可根据个体情况选择应用。一旦疾病活动得到控制，应继续维持治疗，常用的维持治疗的药物有硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、吗替麦考酚酯。

其他治疗方法包括应用抗生素（通常长期服用复方新诺明）、降压药、抑制血液凝集药物（阿司匹林或抗凝剂）、止痛药（非甾体类抗炎药）等。

7.中枢神经系统的原发性血管炎

7.1什么是中枢神经系统的原发性血管炎？

中枢神经系统的原发性血管炎（PACNS）是一种主要侵犯脑部和/或脊髓的小/中等血管的炎症性脑病。少数病人有前驱水痘感染，故怀疑本病是由感染诱发的炎症性疾病，但病因仍不明确。

7.2它是常见病吗？

本病是非常少见的。

7.2主要症状是什么？

本病起病急，常表现为突然出现的一侧躯体的运动障碍（中风）、难以控制的癫痫发作或剧烈头痛。有时表现为弥漫性神经或精神症状，例如情绪和行为改变。全身性炎症可引起发热，通常液体中炎症指标不高。

7.4如何进行诊断？

血液和脑脊液检查缺乏特异性，常用于排除其他可以引起神经系统症状的感染或非感染性疾病。脑和脊髓的影像学检查是主要的诊断方法。磁共振血管成像和/或传统的血管造影术常用于检测中小动脉的病变。为监测病情变化，需重复多次检查。在未能检测到动脉损害的患儿，如无法解释的神经损害进行性加重，需怀疑有无小血管受累的可能，脑组织活检可以最终确诊。

7.5 如何进行治疗？

有前驱水痘感染的病例，需要短疗程（大约3个月）的糖皮质激素治疗来阻止疾病进展，必要时可应用抗病毒药物（阿昔洛韦）。血管造影阳性且病变没有进展的病例，可只应用糖皮质激素治疗。如果病情进展（如神经损害进一步加重），需要联合应用免疫抑制剂加强治疗，这对阻止进一步的脑损害至关重要。急性期最常应用的药物为环磷酰胺，之后可以改为其他药物维持治疗（如硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯）。同时应加用抗凝药物（阿司匹林或抗凝剂）。

8. 其他类型的血管炎和相似疾病

白细胞破碎性血管炎（也称为高敏性或过敏性血管炎）：通常是指机体对过敏原异常反应而导致血管的炎症反应。在儿童中，药物和感染是最常见的诱发因素。本病主要侵犯小血管，皮肤组织活检可以见到特异性的镜下表现。

低补体性荨麻疹样血管炎：其特征为遍布全身的皮疹伴有痒感，与荨麻疹相似，但皮疹的消退慢于皮肤过敏反应。血清学显示补体水平降低。

嗜酸性多血管炎（EPA，既往称为丘-斯综合征）：是儿童中极为少见的一种血管炎，可以有皮肤和内脏血管炎的各种表现，并伴有哮喘，血液和组织中的嗜酸性粒细胞计数升高。

Cogan's 综合征：是一种罕见的疾病，主要侵犯眼睛和内耳，临床特点为畏光、头晕和听力受损，也可以有其他部位血管炎的表现。

贝赫切特病将在其他部分单独讲述。