·专家论坛·

DOI：10.12449/JCH250505

儿童风湿病与肝脏病变

孙　菲，毛华伟

国家儿童医学中心，首都医科大学附属北京儿童医院免疫科，北京 100045

通信作者：毛华伟，maohwei@qq.com（ORCID：0000-0001-8807-9267）

摘要：儿童风湿病是一组复杂的慢性炎症性疾病，主要包括幼年型特发性关节炎、弥漫性结缔组织病、系统性血管炎和自身炎症性疾病等。儿童风湿病合并肝脏病变较为常见，多数仅表现为不同程度的肝酶异常或肝肿大，可能不伴有显著的肝实质病变，且很少进展至肝功能失代偿期。极少数风湿病患儿可能出现严重的肝脏病变。儿童风湿病出现肝脏病变的病因可能是原发病本身引起，也可能是合并自身免疫性肝病所致，但更常见于治疗风湿病药物所致的药物性肝损伤、合并病毒性肝炎或脂肪肝等其他继发性因素。本文总结了常见的儿童风湿病合并肝脏病变，旨在为临床诊疗过程中的病因分析、诊断和治疗策略提供参考。

关键词：风湿性疾病；肝脏受累；儿童

基金项目：国家重点研发计划（2021YFC2702005）；北京市医院管理中心临床医学发展专项（ZLRK202527）；北京市医院管理中心“登峰”计划专项（DFL20221001）

Liver involvement in pediatric rheumatic diseases

SUN Fei, MAO Huawei

Department of Immunology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China

Corresponding author: MAO Huawei, maohwei@qq.com (ORCID: 0000-0001-8807-9267)

Abstract: Pediatric rheumatic diseases are a group of complex chronic inflammatory disorders, mainly including juvenile idiopathic arthritis, diffuse connective tissue diseases, systemic vasculitis, and autoinflammatory diseases. Liver involvement is quite common in pediatric rheumatic diseases. In most cases, pediatric rheumatic diseases with liver involvement manifest as varying degrees of abnormal liver enzymes or hepatomegaly and may not have significant liver parenchyma lesions, and such diseases rarely progress to liver decompensation. Only a few children with rheumatic diseases may develop severe liver lesions. Liver involvement in children with rheumatic diseases may be caused by the primary disease itself or concurrent autoimmune liver diseases, but secondary factors are more common, including drug-induced liver damage caused by drugs used to treat rheumatic diseases, viral hepatitis, and fatty liver disease. This article summarizes liver involvement in pediatric rheumatic diseases, in order to provide a reference for the etiological analysis, diagnosis, and treatment strategies of liver involvement in pediatric rheumatic diseases.

Key words: Rheumatic Diseases; Liver Involvement; Child

Research funding: National Key R&D Program of China (2021YFC2702005); Beijing Hospitals Authority Clinical Medicine Development of Special Funding (ZLRK202527); Beijing Hospitals Authority's Ascent Plan (DFL20221001)

儿童风湿病是一组复杂的慢性疾病，主要累及关节、肌肉、骨骼及周围软组织，同时也可能影响全身多个器官和系统。其发病机制涉及多种免疫异常、遗传因素和环境因素等。在许多儿童风湿病中，T细胞和B细胞的异常激活导致自身抗体的产生和免疫复合物的形成，固有免疫系统的活化及细胞因子的失衡均参与全身的

炎症反应;单基因突变或多基因的遗传易感性参与部分儿童风湿病的发病;某些感染如EB病毒、巨细胞病毒的诱发和药物如米诺环素、异烟肼或肼苯哒嗪等的长期应用亦可能影响儿童风湿病的发病。常见的儿童风湿病包括幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)、弥漫性结缔组织病和系统性血管炎等。还有一类相对少见,但以儿童期起病为主,即自身炎症性疾病(autoinflammatory disease, AID)。儿童风湿病多是全身系统性疾病,可出现多脏器、多系统受累,尽管肝脏并非最常见受累靶器官,但肝脏病变如肝肿大和不同程度的肝生化异常,在儿童风湿病患儿中较为常见。儿童风湿病出现肝脏病变的原因可能是原发病本身所致,也可能是因为合并自身免疫性肝病,但更为常见的原因为其他继发性因素,包括药物性肝损伤、病毒性肝炎或脂肪肝等。本文将介绍几种常见儿童风湿病合并肝脏病变的具体情况。

1 JIA

JIA是儿童时期常见的慢性关节炎,全身型JIA(systemic JIA, sJIA)是其亚型之一,以高热、皮疹、关节炎及全身多系统受累和全身炎症表现为特征。在所有类型JIA中,sJIA合并肝脏受累最为常见,主要表现为肝肿大和肝功能异常。不同程度的肝肿大在sJIA中较为常见,约25%的sJIA患儿在发病时转氨酶升高,组织病理学提示相对非特异性改变[1]。慢性肝病一般不会发生于sJIA,但也有肝结节性再生性增生且可能导致门静脉高压的罕见报道[2]。sJIA患儿偶见脂肪肝,可能与应用糖皮质激素后引发的脂质代谢紊乱有关。在应用非甾体抗炎药物、改善病情抗风湿药物和生物制剂(包括阿那白滞素[3]、卡纳单抗[4]和托珠单抗[5])治疗过程中,也均可能出现转氨酶升高。其他类型JIA原发病合并肝脏受累并不常见,多因药物、感染或其他继发性因素导致。

当sJIA患儿持续高热并短时间内出现转氨酶快速升高时,需高度警惕可能是sJIA合并巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS)的早期表现。sJIA是最易合并MAS的风湿病,肝功能损伤是MAS的重要特征之一,约70%的sJIA合并MAS患者表现为肝肿大,近90%患者伴血清转氨酶(ALT、AST)显著升高,部分患者可能出现黄疸甚至急性肝功能衰竭[6]。在2016年欧洲抗风湿病联盟/美国风湿病学会/国际儿童风湿病临床试验组织(EULAR/ACR/PRINTO)关于sJIA合并MAS的分类标准中,AST>48 U/L是诊断标准条目之一[7]。肝功能指标的恶化也是监测sJIA合并MAS的预警指标之一。

2 弥漫性结缔组织病

2.1 儿童系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE) 儿童SLE是以多脏器和器官受累伴多种自身抗体产生为主要特征的一种自身免疫性疾病。通常情况下,肝脏不是儿童SLE最主要的受累器官,因此,肝脏病变未被列入SLE的分类标准。据不同文献报道,SLE引起肝脏受累多表现为亚临床的轻度肝酶升高,20%~60%的SLE患者存在肝功能指标异常[8-10]。引起儿童SLE肝脏受累或肝功能异常的原因主要包括:(1)SLE疾病自身免疫因素直接导致的肝实质损伤,通常被称为狼疮性肝炎;(2)与自身免疫性肝病重叠导致的肝损伤;(3)药物、感染、血栓或脂肪肝等非自身免疫性因素[11-13],是引起SLE肝脏病变最常见的因素。

狼疮性肝炎的发病机制目前尚未明确,可能与补体沉积、小血管炎和抗核糖体P蛋白抗体相关[14]。狼疮性肝炎在儿童SLE中的发病率尚不明确,其临床表现通常是轻微和非特异性的,可能表现为乏力、恶心、纳差、轻-中度肝肿大等。目前,狼疮性肝炎尚无统一的诊断标准,需综合临床表现、实验室检查及肝脏病理学检查等,必要时需通过肝穿刺病理明确诊断。狼疮性肝炎的病理学特征多为小叶性肝炎,可伴有中央肝细胞萎缩和坏死、脂肪浸润及炎性淋巴细胞浸润,缺乏特异性。狼疮性肝炎被认为是SLE疾病活动的结果,予激素及免疫抑制剂治疗后,肝功能异常可随着疾病的控制而改善,总体预后较好[15]。

在少数情况下,儿童SLE可能与自身免疫性肝病重叠。自身免疫性肝病主要包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)。其中SLE与AIH重叠更为多见,合并PBC和PSC相对罕见[8]。AIH是一种慢性炎症性肝病,特点为血液循环中出现自身抗体和血清球蛋白水平升高,其常见自身抗体包括抗核抗体、抗平滑肌抗体、抗线粒体抗体、抗肝肾微粒体抗体和抗可溶性肝抗原抗体等。AIH的典型肝脏病理改变包括淋巴和浆细胞浸润、界面性肝炎、桥接坏死、玫瑰花环、纤维化等。AIH可能以急性肝炎起病,而后进展为慢性肝病甚至肝硬化。不同研究报道的儿童SLE合并AIH的比例差异较大。Irving等[8]通过肝活检病理证实9.8%的儿童SLE合并AIH,均伴有抗平滑肌抗体阳性,且AIH起病均早于SLE发病。Deen等[16]报道228例儿童SLE合并AIH的比例为1.8%。而另一项纳入了847例儿童SLE的多中心研究中,经活检病理证实0.8%的SLE患儿合并AIH,其中

71%的患者AIH发生在SLE诊断前或诊断时[17]。因此，对于诊断为AIH的患儿，需高度警惕疾病发展为SLE或与SLE重叠的可能。总体而言，SLE合并AIH的肝脏病情较SLE合并狼疮性肝炎更严重，对药物治疗的反应及预后更差[12]。因此，对于出现肝功能异常的儿童SLE，在排除药物毒性和感染因素的同时，还需考虑进行自身免疫性肝病相关抗体的筛查，必要时行肝活检以明确狼疮性肝炎与AIH的鉴别诊断[12]。

儿童SLE肝功能异常的最常见因素并非前文所述的免疫因素，而是药物因素，如甲氨蝶呤、非甾体抗炎药物、环磷酰胺、硫唑嘌呤以及抗病毒药物的使用，长期使用糖皮质激素引起脂肪肝也可导致肝功能的异常[12]。感染因素如合并肝炎病毒、巨细胞病毒或EB病毒感染，亦是引起肝酶升高的常见因素[18]。上述药物和感染因素所致的肝损伤同样可见于其他儿童风湿病合并肝脏受累患儿中。

此外，新生儿狼疮亦可出现肝损伤。该病主要由母体的抗Ro/SSA抗体和抗La/SSB抗体经胎盘传递所致，常累及皮肤、心脏、血液系统和肝脏。肝脏受累可见于25%～56%的新生儿狼疮，表现为无症状性肝酶升高、轻度肝脾肿大、胆汁淤积和慢性肝炎等[19-20]。

2.2 幼年皮肌炎（juvenile dermatomyositis，JDM） JDM是儿童特发性炎性肌病中最常见的类型，主要表现为对称性的近端肌无力和明显的皮疹。在多数未经治疗的JDM患儿中出现的肝功能指标异常，如ALT和AST水平升高，并非肝脏本身病变所致，而是由于JDM肌肉炎症。除外其他药物和感染因素，JDM疾病本身导致的肝脏受累并不常见，多为个例报道。有研究报道JDM合并胆汁淤积的病例，经糖皮质激素治疗后缓解[21]。另有2例抗MDA5抗体阳性的JDM患儿出现肝酶水平明显升高，肝脏病理提示非特异炎症性改变[22-23]。JDM合并其他肝脏病变方面尚缺乏相关报道。

2.3 儿童原发性干燥综合征（primary Sjögren's syndrome，pSS） 儿童pSS的发病率远低于成人，有研究显示，pSS患者中儿童仅占1.3%[24]。儿童pSS起病往往比较隐匿，唾液腺及泪腺受累相关症状不明显，其他症状表现较局部腺体症状更为突出。在儿童pSS中肝酶升高相对常见，有研究显示pSS患儿约33.3%出现肝酶升高，也有pSS合并肝硬化、胆汁淤积及非酒精性脂肪性肝炎的病例报道[25-27]。在成人患者中报道的与pSS相关的肝脏病变包括自身免疫性肝病、结节性再生性增生、门静脉高压等，其中以PBC最为常见[28]。但儿童pSS中尚缺乏合并上述病变的确切数据。

3 系统性血管炎

儿童系统性血管炎的疾病种类和疾病特点有别于成人，其中IgA血管炎和川崎病在儿童中最为常见，但总体而言，儿童系统性血管炎合并肝脏病变并不常见。

3.1 IgA血管炎 IgA血管炎是儿童中最常见的血管炎类型，主要累及皮肤、关节、胃肠道和肾脏。既往有文献报道IgA血管炎中肝脏病变主要表现为肝酶升高，约18%的患儿出现AST升高，约9%的患儿存在ALT或GGT升高，经超声证实约7%患儿合并肝肿大[29]。目前，有2例成人IgA血管炎合并PBC的病例报道，尚未见儿童病例报道[30]。

3.2 川崎病 川崎病是儿童系统性血管炎中发病率仅次于IgA血管炎的一种急性、全身性血管炎性疾病，可累及包括肝脏在内的全身多个器官。多项研究显示肝功能异常是川崎病常见表现之一，见于40%～60%的川崎病患儿[31]。亦有研究报道川崎病合并黄疸及胆总管扩张的病例[32-33]。总体而言，全身炎症程度越重、炎症指标越高的川崎病患者，肝功能异常的发生率越高[31]。

4 AID

AID是一组由基因突变导致固有免疫系统失调的罕见疾病，好发于儿童期。其核心特征为反复或持续的炎症反应。根据其致病细胞因子和受影响的信号通路，可分为IL-1信号通路疾病、Ⅰ型干扰素病、NF-κB信号通路疾病和其他类型。儿童AID常见的典型症状包括反复发热、皮疹和关节炎等，严重者可累及中枢神经系统、肾脏或消化道等多个系统，肝脏病变也较常见，但多数程度较轻。以下介绍几种较常见的AID合并肝脏病变的情况。

4.1 家族性地中海热（familial mediterranean fever，FMF） FMF是一种全世界范围内最常见的AID，由MEFV基因突变引起，属于IL-1信号通路疾病。MEFV基因编码的Pyrin蛋白负调控炎症小体NLRP3的激活，其功能缺陷导致NLRP3炎症小体过度活化，促进IL-1β的释放，导致反复的全身性炎症反应。长期未控制的炎症可导致淀粉样变，进而引发器官功能障碍（如肝纤维化、肾病综合征）。FMF最主要的特征为反复发作的发热和浆膜炎。有研究报道，18.9%的儿童FMF患者存在肝功能异常，高于成人患者的12.4%[34]。其合并肝酶升高的原因可能与合并淀粉样变相关，FMF患者合并淀粉样变时，肝弹性值也明显升高[35]。在既往研究中，也有个别文献报道儿童FMF合并肝脏受累的其他表现，包括不明原因的肝硬化、非酒精性脂肪性肝病、布加综合征和AIH等[36-37]。

4.2 Ⅰ型干扰素病 Ⅰ型干扰素病是一组由单基因缺陷导致Ⅰ型干扰素(interferon type Ⅰ,IFN-Ⅰ)信号通路增强的一类疾病,目前已发现20多种基因型。其发病机制涉及核酸代谢异常、核酸受体敏感性增加或自发激活、IFN-Ⅰ信号通路中接头分子的敏感性增加、IFN-Ⅰ信号通路的负调节异常等多个环节。Ⅰ型干扰素病可累及全身多个脏器,兼具自身免疫性疾病和全身炎症的特点,神经系统、皮肤、肺脏和骨骼肌肉是其常受累系统。肝脾肿大及肝酶升高也是Ⅰ型干扰素病的常见表现,有文献报道,约44%的该病患儿存在肝脏受累[38]。Aicardi-Goutières综合征属于Ⅰ型干扰素病的一种,患儿肝酶升高的比例高达74.5%,且在小头畸形和早发型患儿中更为显著[39]。

4.3 A20单倍剂量不足(haploinsufficiency of A20,HA20) HA20是一种由肿瘤坏死因子α诱导蛋白3(TNFAIP3)基因功能缺失性突变导致的NF-κB信号通路相关疾病。其基因突变或表达不足可导致NF-κB过度活化,促炎细胞因子过度分泌,从而引发全身性炎症反应。HA20临床表现多样,与白塞病相似。Elhani等[40]对既往文献报道的177例HA20患者进行分析,结果显示有17例患者(10%)合并肝脏受累,最常见的为肝酶升高。也有文献报道了儿童期起病的HA20患者合并AIH的病例[41-42]。国内有研究报道了HA20合并肝功能异常、肝肿大和肝纤维化的病例[43]。法国一项纳入了8例HA20患者的家系研究中有3例患者合并肝脏受累,肝脏病理提示肝纤维化、肝细胞损伤和T细胞浸润[44]。

4.4 Blau综合征 Blau综合征是由NOD2基因功能获得性突变引起的一种NF-κB信号通路相关疾病。Blau综合征的发病年龄一般在4岁之前,最主要的表现为皮肤、眼部和关节出现肉芽肿性病变。肉芽肿性病变亦可累及肾脏、肝脏和肺脏等其他脏器。既往多项研究报道了Blau综合征合并肝脏肉芽肿性病变的病例[45],亦有患者因严重肉芽肿性病变导致肝硬化和门静脉高压[46]。

5 小结与展望

儿童风湿病合并肝脏病变不容忽视,临床上需注意不同风湿病类型中肝脏受累病因的分析与鉴别。目前,关于儿童风湿病与肝脏病变的关系仍存在一些问题值得进一步探索。(1)病因机制不明确:许多儿童风湿病合并肝脏病变的病因机制尚未完全阐明;(2)诊断标准不统一:儿童风湿病合并肝脏病变缺乏相关诊断标准,导致临床存在漏诊、误诊的情况;(3)治疗策略的个体化不足:目前对于儿童风湿病合并肝脏病变的治疗主要依赖于对症治疗和激素及免疫抑制剂,但不同患儿的治疗效果差异较大,部分患儿可能出现药物性肝损伤,缺乏个体化的治疗方案。未来应该加强儿童风湿免疫科、肝病科、影像科、病理科等多学科协作,建立多学科诊疗团队。对儿童风湿病合并肝脏病变的病因和发病机制开展更为深入的研究,完善临床随访及监测体系,制订统一的诊断流程和标准,根据不同病因和机制探索个体化治疗策略,从而提高诊断和治疗的准确性。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明:孙菲负责资料分析,收集数据,撰写论文;毛华伟负责课题设计,拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

[1] SCHALLER J, BECKWITH B, WEDGWOOD RJ. Hepatic involvement in juvenile rheumatoid arthritis[J]. 1970, 77(2): 203-210. DOI: 10.1016/s0022-3476(70)80324-9.
[2] GIRALDO WAS, MORATILLA AB, CAPARRÓS AM, et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver as a complication of long-standing systemic-onset juvenile idiopathic arthritis[J]. Reumatol Clin, 2014, 10(3): 194-195. DOI: 10.1016/j.reuma.2013.09.001.
[3] CANNA S, FRANKOVICH J, HIGGINS G, et al. Acute hepatitis in three patients with systemic juvenile idiopathic arthritis taking interleukin-1 receptor antagonist[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2009, 7: 21. DOI: 10.1186/1546-0096-7-21.
[4] RUPERTO N, BRUNNER HI, QUARTIER P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. N Engl J Med, 2012, 367(25): 2396-2406. DOI: 10.1056/NEJMoa1205099.
[5] GENOVESE MC, KREMER JM, van VOLLENHOVEN RF, et al. Transaminase levels and hepatic events during tocilizumab treatment: Pooled analysis of long-term clinical trial safety data in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(9): 1751-1761. DOI: 10.1002/art.40176.
[6] MINOIA F, DAVÌ S, HORNE A, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: A multinational, multicenter study of 362 patients[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(11): 3160-3169. DOI: 10.1002/art.38802.
[7] FAUTREL B, MITROVIC S, DE MATTEIS A, et al. EULAR/PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease[J]. Ann Rheum Dis, 2024, 83(12): 1614-1627. DOI: 10.1136/ard-2024-225851.
[8] IRVING KS, SEN D, TAHIR H, et al. A comparison of autoimmune liver disease in juvenile and adult populations with systemic lupus erythematosus-a retrospective review of cases[J]. Rheumatology (Oxford), 2007, 46(7): 1171-1173. DOI: 10.1093/rheumatology/kem108.
[9] TAKAHASHI A, ABE K, SAITO R, et al. Liver dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Intern Med, 2013, 52(13): 1461-1465. DOI: 10.2169/internalmedicine.52.9458.
[10] TAHERNIA L, ALIMADADI H, TAHGHIGHI F, et al. Frequency and type of hepatic and gastrointestinal involvement in juvenile systemic lupus erythematosus[J]. Autoimmune Dis, 2017, 2017: 8097273. DOI: 10.1155/2017/8097273.
[11] PIGA M, VACCA A, PORRU G, et al. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: Incidence, clinical course and outcome of lupus hepatitis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2010, 28(4): 504-510.
[12] TRAPANI S, RUBINO C, SIMONINI G, et al. Gastrointestinal and hepatic involvement in paediatric systemic lupus erythematosus[J].

Clin Exp Rheumatol, 2021, 39(4): 899-906. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/oebrcq.
[13] EL-SHABRAWI MH, FARRAG MI. Hepatic manifestations in juvenile systemic lupus erythematosus[J]. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov, 2014, 8(1): 36-40. DOI: 10.2174/1872213x07666131229110501.
[14] AFZAL W, HAGHI M, HASNI SA, et al. Lupus hepatitis, more than just elevated liver enzymes[J]. Scand J Rheumatol, 2020, 49(6): 427-433. DOI: 10.1080/03009742.2020.1744712.
[15] ADIGA A, NUGENT K. Lupus hepatitis and autoimmune hepatitis (lupoid hepatitis)[J]. Am J Med Sci, 2017, 353(4): 329-335. DOI: 10.1016/j.amjms.2016.10.014.
[16] DEEN MJ, PORTA G, FIOROT FJ, et al. Autoimmune hepatitis and juvenile systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2009, 18(8): 747-751. DOI: 10.1177/0961203308100559.
[17] BALBI VA, MONTENEGRO B, PITTA AC, et al. Autoimmune hepatitis in 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus population: A multicentric cohort study[J]. Adv Rheumatol, 2018, 58(1): 43. DOI: 10.1186/s42358-018-0043-7.
[18] PAWŁOWSKA J, NAORNIAKOWSKA M, LIBER A. Liver involvement in children with collagen vascular diseases[J]. Clin Exp Hepatol, 2015, 1(3): 117-119. DOI: 10.5114/ceh.2015.55569.
[19] GRYKA-MARTON M, SZUKIEWICZ D, TELIGA-CZAJKOWSKA J, et al. An overview of neonatal lupus with anti-ro characteristics[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9281. DOI: 10.3390/ijms22179281.
[20] DERDULSKA JM, RUDNICKA L, SZYKUT-BADACZEWSKA A, et al. Neonatal lupus erythematosus-practical guidelines[J]. J Perinat Med, 2021, 49(5): 529-538. DOI: 10.1515/jpm-2020-0543.
[21] RUSSO RA, KATSICAS MM, DÁVILA M, et al. Cholestasis in juvenile dermatomyositis: Report of three cases[J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(5): 1139-1142.
[22] KINKOR M, HAMEED S, KATS A, et al. 14-month-old female with anti-MDA5 juvenile dermatomyositis complicated by liver disease: A case report[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2024, 22(1): 86. DOI: 10.1186/s12969-024-01021-y.
[23] YI BY, MARRS J, SCHENKER R, et al. Elevated liver enzymes: Unusual presentation of anti-MDA5 antibody-associated juvenile dermatomyositis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2024, 42(2): 456-457. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/25znui.
[24] RAMOS-CASALS M, ACAR-DENIZLI N, VISSINK A, et al. Childhood-onset of primary Sjögren's syndrome: Phenotypic characterization at diagnosis of 158 children[J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(10): 4558-4567. DOI: 10.1093/rheumatology/keab032.
[25] GONG YN, LIU HM, LI GM, et al. Childhood-onset primary Sjögren's syndrome in a tertiary center in China: Clinical features and outcome[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2023, 21(1): 11. DOI: 10.1186/s12969-022-00779-3.
[26] MARINO A, ROMANO M, GIANI T, et al. Childhood Sjogren's syndrome: An Italian case series and a literature review-based cohort[J]. Semin Arthritis Rheum, 2021, 51(4): 903-910. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.004.
[27] KASHIWAGI Y, HATSUSHIKA T, TSUTSUMI N, et al. Gastrointestinal and liver lesions in primary childhood Sjögren syndrome[J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(6): 1433-1435. DOI: 10.1007/s10067-017-3599-4.
[28] GEBRESELASSIE A, ADULI F, HOWELL CD. Rheumatologic diseases and the liver[J]. Clin Liver Dis, 2019, 23(2): 247-261. DOI: 10.1016/j.cld.2018.12.007.
[29] CHAO HC, KONG MS, LIN SJ. Hepatobiliary involvement of Henoch-Schönlein purpura in children[J]. Acta Paediatr Taiwan, 2000, 41(2): 63-68.
[30] GATSELIS NK, STEFOS A, GIOTI C, et al. Primary biliary cirrhosis and Henoch-Schonlein purpura: Report of two cases and review of the literature[J]. Liver Int, 2007, 27(2): 280-283. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01402.x.
[31] REN YF, ZHANG CX, XU XQ, et al. A case report of atypical Kawasaki disease presented with severe elevated transaminases and literature review[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 415. DOI: 10.1186/s12879-021-06101-y.
[32] MORITA A, IMAGAWA K, ISHIODORI T, et al. Kawasaki disease with dilatation of the common bile duct: A case report and review of literature[J]. Int J Rheum Dis, 2021, 24(10): 1325-1330. DOI: 10.1111/1756-185X.14208.
[33] 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. DOI: 10.1186/s12876-020-01461-2.
[34] UNAL F, CAKIR M, BARAN M, et al. Liver involvement in children with familial Mediterranean fever[J]. Dig Liver Dis, 2012, 44(8): 689-693. DOI: 10.1016/j.dld.2012.01.003.
[35] BAYRAMOGLU Z, AKYOL SARI ZN, KOKER O, et al. Shear wave elastography evaluation of liver, pancreas, spleen and kidneys in patients with familial mediterranean fever and amyloidosis[J]. Br J Radiol, 2021, 94(1128): 20210237. DOI: 10.1259/bjr.20210237.
[36] FRAISSE T, SAVEY L, HENTGEN V, et al. Non-amyloid liver involvement in familial Mediterranean fever: A systematic literature review[J]. Liver Int, 2020, 40(6): 1269-1277. DOI: 10.1111/liv.14445.
[37] AOKI M, IZAWA K, TANAKA T, et al. Case report: A pediatric case of familial Mediterranean fever concurrent with autoimmune hepatitis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 917398. DOI: 10.3389/fimmu.2022.917398.
[38] WANG W, WANG W, ZOU LP, et al. Clinical characteristics of 25 patients with type I interferonopathies[J]. Chin J Pediatr, 2021, 59(12): 1043-1047. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20211004-00843.
王伟, 王薇, 邹丽萍, 等. I型干扰素病25例临床特点分析[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(12): 1043-1047. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20211004-00843.
[39] GAVAZZI F, CROSS ZM, WOIDILL S, et al. Hepatic involvement in aicardi-goutières syndrome[J]. Neuropediatrics, 2021, 52(6): 441-447. DOI: 10.1055/s-0040-1722673.
[40] ELHANI I, RILLER Q, BOURSIER G, et al. A20 haploinsufficiency: A systematic review of 177 cases[J]. J Investig Dermatol, 2024, 144(6): 1282-1294. DOI: 10.1016/j.jid.2023.12.007.
[41] IWASA T, MIWA TK, UNOME S, et al. A case of A20 haploinsufficiency complicated by autoimmune hepatitis[J]. Hepatol Res, 2024, 54(6): 606-611. DOI: 10.1111/hepr.14003.
[42] KIM HY, SONG JY, KIM WI, et al. The first case of an infant with familial A20 haploinsufficiency in Korea[J]. J Korean Med Sci, 2020, 35(30): e252. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e252.
[43] LI GM, LIU HM, GUAN WZ, et al. Expanding the spectrum of A20 haploinsufficiency in two Chinese families: Cases report[J]. BMC Med Genet, 2019, 20(1): 124. DOI: 10.1186/s12881-019-0856-1.
[44] DESHAYES S, BAZILLE C, EL KHOURI E, et al. Chronic hepatic involvement in the clinical spectrum of A20 haploinsufficiency[J]. Liver Int, 2021, 41(8): 1894-1900. DOI: 10.1111/liv.14935.
[45] JINDAL AK, PILANIA RK, SURI D, et al. A young female with early onset arthritis, uveitis, hepatic, and renal granulomas: A clinical tryst with Blau syndrome over 20 years and case-based review[J]. Rheumatol Int, 2021, 41(1): 173-181. DOI: 10.1007/s00296-019-04316-6.
[46] CROPLEY A, ASHRAFY AH, WELTMAN M. An original description of granulomatous liver cirrhosis in Blau syndrome[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(11): 3346-3349. DOI: 10.1007/s10620-019-05682-8.

收稿日期：2025-03-10；**录用日期：**2025-04-07
本文编辑：葛俊

引证本文：SUN F, MAO HW. Liver involvement in pediatric rheumatic diseases[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(5): 823-827.
孙菲, 毛华伟. 儿童风湿病与肝脏病变[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(5): 823-827.