

KAWASAKIHO SYNDROM

MUDr. Petr Jehlička¹, MUDr. Václav Lád¹, doc. MUDr. Dalibor Sedláček, CSc.²

¹Dětská klinika FN a LF UK Plzeň

²Infekční klinika FN a LF UK Plzeň

Autoři předkládají pediatrické veřejnosti přehledný článek o současném pohledu na mukokutánně – lymfonodální (Kawasakiho) syndrom, provázený zpravidla akutní vaskulitidou, postihující především koronární cévy. Dosud není jednoznačně objasněna etiologie onemocnění, diskutuje se podíl mj. infekční nebo imunitně zprostředkovaný. Pediatr se s Kawasakiho syndromem spolu s příslušnou diferenciální diagnostickou rozvahou a symptomatickou léčbou může setkat při své každodenní praxi.

Klíčová slova: Kawasakiho syndrom, vaskulitida, děti.

KAWASAKI SYNDROME

The authors present a review-article on current views at mucocutaneous – lymphonodal (Kawasaki) syndrome, usually accompanied with accute vasculitis, first of all affecting coronary arteries. The etiology of this disease is not sufficiently explained till this time, infectious or immune-mediated contribution is discussed. The pediatrician can be confronted with Kawasaki syndrome and its differential diagnostics and therapeutic approach in the routine practice.

Key words: Kawasaki syndrome, vasculitis, children.

Pediatr. pro Praxi, 2008; 9(1): 12–14

Zkratky

AHA – American Heart Association, ASA – kyselina acetylsalicylová, HHV-6 – 6. lidský herpetický virus, IL – interleukin, IVIG – intravenózní imunoglobuliny, ISDN – isosorbit dinitrát, KS – Kawasakiho syndrom, NTG – nitroglycerin, TNF – tumor necrosis factor, TSS-T1 – stafylokokový toxin, původce syndromu toxického šoku

Úvod

V r. 1967 popsal Tomisaku Kawasaki na souboru 50 dětí syndrom akutní vaskulitidy s horečkou a exantémem neznámé etiologie, původně pokládán za benigní onemocnění dětského věku (12). O několik let později byla v Japonsku zaznamenána úmrtí dětí mladších 2 let, které se z původního onemocnění uzdravily. Pitevní nálezy překvapivě prokázaly aneurymatické změny koronárních arterií s kompletní trombotickou okluzí a infarktem myokardu. Po zavedení echokardiografického vyšetřování bylo zjištěno, že se téměř u čtvrtiny neléčených dětí s Kawasakiho syndromem (KS) vyvíjejí kardiovaskulární komplikace různého stupně, přičemž 2 % pacientů umírají náhlou smrtí.

Epidemiologie

Od roku 1967 do poloviny 80. let vzrostla incidence KS na 5–6 tisíc případů ročně. Téměř 80 % pacientů je mladších 5 let věku s převahou chlapců (1,5 : 1). Asijské děti jsou postiženy 6x častěji než bělošské. Maximální výskyt byl zjištěn v Japonsku (112 případů/100 tisíc dětí do 4 let věku), mnohem méně v USA (9,2–32/100 tisíc dětí). Podobné počty jsou zjišťovány i v evropských zemích. V České republice je incidence KS odhadována na 1,6/100 tis. dětí do 5 let (6). Vzhledem k velmi nízké inci-

denci KS byla v ČR publikována spíše kazuistická sdělení (7).

Výskyt onemocnění je nejvyšší v zimních a jarních měsících. Sezonní charakter onemocnění, věková struktura a epidemický výskyt ve 3–5letých cyklech nasvědčuje pro možnou infekční etiologii KS. Je popisována možná souvislost se streptokokovou a EBV koinfekcí nebo při infekci HHV-6. V písemnictví se objevily zprávy o novém koronaviru jako možném původci KS (8), jiní autoři však tuto etiologii nepotvrdili (10). Nejnovější práce uvažují o infekčním procesu jako možném spouštěcím mechanismu KS (3). Zvýšený výskyt KS však může souviset s některými dědičnými faktory, např. genetickými variacemi chemokininových receptorů (4). Recidiva KS bývá popisována ve 2 % případů.

Patogeneze

V patogenезе KS se uplatňují akutní abnormality imunoregulace. Vedou k nárůstu počtu a aktivity CD4+, CD68, CD8, oligoklonálních IgA, cytokinů IL-1, 2, 6, 18 a TNF- α lfa, umožňujících následnou lyzu cévního endotelu protilátkami. Některé výzkumy nevylučují účast supertoxinu TSS-T1, který je produkován kmenem zlatého stafylokokka, nacházeného u dětí postižených KS.

Patologie

V prvních 10 dnech onemocnění dominuje generalizovaná mikrovaskulitida.

Vaskulitida s progresivní fibrózou intimy, medie a adventicie je nejvýraznější v proximálních segmentech a větveních koronárních arterií. V akutní fázi lze v polovině případů prokázat lehkou difúzní dilataci koronárních arterií. Nejčastěji postiženým bývá hlavní kmen levé koronární arterie, proximální

část ramus interventricularis anterior nebo pravá koronární arterie. U 20 % neléčených pacientů může nález přetrvávat nebo progredovat v aneurysmata různé morfologie. Velká aneurysmata s vnitřním průměrem nad 8 mm jsou riziková pro vznik okluzivního trombu díky hyperkoagulaci při zvýšeném počtu a aktivitě trombocytů, poškození endotelu a lokální stagnaci krve. Zatímco mírná stenóza bývá dobře tolerována, těžká stenóza nebo úplná okluze může vést k infarktu myokardu – nejčastěji během prvních 6 až 8 týdnů. Vzácně může ruptura aneurysmatu způsobit náhlou smrt. Spontánní revascularizace probíhá tvorbou kolaterál a rekanalizací. Dilatace a aneurysmata regredují neointimální proliferací v průběhu 1 až 2 let u více než poloviny pacientů. Arterie se zhojenými aneurysmaty však mají dlouhodobě sníženou odpověď na vazodilatační, někdy reagují paradoxní vazokonstrikci po podání acetylcholinu, svědčící pro chronickou endoteliální dysfunkci. Myokarditida probíhá během prvních 3–4 týdnů s infiltrací mononukleáry, edémem myokardu a převodního systému. Může být postižena mitrální a aortální chlopiň.

Somatický náález

Akutní fáze začíná obvykle náhle horečkami, doprovázenými polymorfním, nejčastěji morbiliformním či skarlatiniformním exantémem, nepurulentní oboustrannou konjunktivitidou, krční lymfadenitidou (většinou jednostrannou), rozpraskanými rty, erytémem bukalní sliznice s malinovým jazykem a tuhými otoky rukou a nohou (9).

Změny na končetinách jsou pravděpodobně nejcharakterističtější. V prvních dvou týdnech akutní fáze je erytém a tuhý otok rukou a nohou sdružen s otokem proximálních interfalangeálních ručních kloubů.

Nemocný pociťuje stálou bolest omezující hybnost. V subakutní fázi, mezi druhým a čtvrtým týdnem, se u většiny nemocných objeví deskvamace od hranice nehtových lůžek, šířící se na dlaně a plosky. Ojedinelé se může vyskytnout přechodný Raynaudův fenomén. Nejdramatičtější projevem na končetinách je gangréna prstů, která postihuje vzácně velmi malé děti. Vedle uvedených hlavních příznaků se mohou objevit i známky postižení hepatobiliárního systému (hepatomegalie, hydrops žlučníku, elevace jaterních testů), u třetiny pacientů se manifestuje symptomatologie GIT s bolestmi břicha, zvracením či obrazem náhlé příhody břicha. Bývají přítomny artralgie nebo artritidy, uretritida se sterility pyurii, u chlapců vzácně orchitida. Přechodně může být postižena periferní nervová soustava s parézou n. frenicus, n. facialis či sensorineurální poruchou sluchu.

Kardiovaskulární nález

Během akutní febrilní fáze mívají nemocní přibližně v polovině případů známky akutní **myokarditidy** s manifestací sinusové tachykardie, cvalu a oslabených srdečních ozv. Tyto nálezy jsou většinou přechodné, jen ojedinelé bylo pozorováno srdeční selhání a zcela výjimečně kardiogenní šok.

Perikarditida bývá přítomna ve třetině případů, vzácně s perikardiální tamponádou. Systolický šelest vzniká často při zvýšeném srdečním výdeji a současné anémii, méně často v důsledku mitrální insuficience. Vzácně se manifestuje po překonání akutní fáze aortální regurgitace.

U 15–20% neléčených nemocných se během 1 až 3 týdnů (průměrně 10. den) vyvíjejí **aneuryzmata** koronárních arterií s rizikem vzniku **infarktu myokardu** nebo **ruptury** aneurysmatu. Přibližně dvě třetiny infarktů nastávají během prvního roku, byly však popsány i fatální případy po více než šesti letech. Charakteristickými příznaky jsou neztížitelný pláč, bolesti na hrudi (u dětí do čtyř let výjimečně), bolest břicha, zvracení, vzácně šokový stav. Pětina infarktů má fatální průběh, přičemž mortalita je vyšší při těžké stenóze více větví nebo hlavního kmene levé koronární arterie. Ruptura aneurysmatu je velmi vzácná a vede k náhlé smrti.

Diagnostické metody

kardiovaskulárního postižení

Při **laboratorních** hematologických a biochemických vyšetřeních bývá přítomna přechodná anémie, leukocytóza s neutrofilii a posunem doleva. Počet trombocytů stoupá ve 2. týdnu a může přesáhnout 10^{12} /litr. Postupná normalizace trombocytózy, zvýšené FW, CRP a alfa-1 antitrypsinu nastává v 6. až 8. týdnu onemocnění.

Na **EKG** křivce je přítomna sinusová tachykardie, prodloužený PQ interval, snížená voltáž

QRS a oploštění T vln. Akutní infarkt bývá obvykle vyjádřen elevací ST a inverzí T vln, ojedinelé abnormním Q.

Echokardiografické vyšetření je velmi důležité při hodnocení kardiálních funkcí a případných komplikací. Během akutní fáze lze detekovat perikardiální výpotek, dilataci levé komory se sníženou systolickou funkcí, insuficienci mitrální a trikuspidální chlopně. Velmi dobře jsou zobrazitelné proximální úseky koronárních arterií. Zobrazení distálních úseků závisí na věku a habitu dítěte. Obtížné bývá hodnocení průsvitu koronárních arterií. Vnitřní průměr koronární arterie větší než 3 mm u dětí mladších 5 let a nad 4 mm u dětí starších 5 let je považován za dilataci. Normální segment má konstantní průsvit a tenkou, dobře definovanou stěnu, zatímco postižený úsek je nepravidelný nebo zvětšuje svůj průměr distálním směrem. V některých případech nemusí být lumen vůbec patrný díky trombotické okluzi. Zde je důležitá korelace s klinickým a EKG nálezem.

Rtg nálezy jsou většinou nevýrazné – u pětiny nemocných je patrné přechodné zvětšení srdce v akutní fázi, u pacientů s přetrvávajícími aneurysmaty však bývají po roce a více patrné skořápkovité kalcifikace, lemující aneurysmata. Nejlépe jsou viditelná v boční projekci.

Vysoce senzitivní v detekci koronárních obstrukcí či myokardiální hypoperfuze je **scintigrafie** Th-201 nebo Tc-99m.

Koronarografie je přínosem u pacientů s velkými nebo mnohočetnými aneurysmaty a klinickými známkami ischemie myokardu. Provádí se po odléčení subakutní fáze při normálních hodnotách FW a počtu trombocytů. Tato metoda přesně zobrazí aneurysmata, stenózy, okluzi a případný kolaterální oběh. Poskytuje také cenné informace před koronárním bypassesem nebo trombolytickou léčbou. Její alternativou může být **magnetická rezonance**. Multidetektorová **komputerová tomografie** není vzhledem k velké radiační zátěži u dětí vhodná.

Diagnóza KS

Tabulka 1. Diagnostická kritéria KS

• horečky trvající déle než 5 dní
• exantém na břicho, hrudníku a v genitální oblasti
• nepurulentní oboustranná konjunktivitida
• zvětšené krční lymfatické uzliny
• rudé, suché popraskané rty s malinovým jazykem
• otoky rukou a nohou se zarudlým koloritem

Pro stanovení diagnózy KS musí být splněno minimálně 5 ze 6 výše uvedených kritérií, vždy však musí být přítomny horečky trvající déle než 5 dní. Většina případů splňuje hlavní diagnostická kritéria, ojedinelé se však mohou, především u malých

dětí, objevit formy **KS s neúplnou manifestací** (2). O neúplné formě KS je nutno uvažovat v případě febrilií trvajících déle než 5 dní a výskytu dalších 2–3 hlavních kritérií. Jednotlivé příznaky se nemusí manifestovat současně, je tedy nutno sledovat dynamiku nálezu. V případě diagnostické nejistoty je vhodné echokardiografické vyšetření, které může prokázat kardiální postižení již v časně fázi KS (edém stěny koronárních arterií, mitrální regurgitace, snížená systolická funkce, perikardiální výpotek).

Terapie

Její včasné zahájení je podmíněno rychlostí stanovení správné diagnózy. Je prokázáno, že zahájení léčby až po 10. dnu trvání KS je provázáno vyšší frekvencí kardiálních komplikací (5).

Kyselina acetylsalicylová (ASA) se podává od počátku onemocnění v dávce 80–100 mg/kg/den k potlačení systémového zánětu. Po ústupu horeček a odeznění akutních příznaků se snižuje dávkování na antiagregační dávku 3–5 mg/kg/den. V této dávce se podává do úplné normalizace laboratorních nálezů, tj. 6 až 8 týdnů. Pokud nejsou přítomny známky koronárního postižení, lze je poté vysadit, v opačném případě se pokračuje v léčbě až do normalizace koronárního nálezu.

Intravenózní imunoglobuliny (IVIG)

V současné době se preferuje podání jedné imunomodulační dávky 7S-IgG v dávce 2 g/kg ve 12hodinové infuzi. Dochází k blokadě Fc-receptorů na makrofágích, supresi tvorby imunoglobulinů, IL-1, IL-6 a inhibici fagocytózy. Kombinace se salicyláty snižuje čtyřnásobně riziko koronárních komplikací oproti terapii samotnými salicyláty, zkracuje febrilní periodu a urychluje normalizaci laboratorních zánětlivých parametrů. Tutéž dávku lze opakovat ve 24hodinovém odstupu při přetrvávání teplot.

Kortikoidy

Jsou indikovány pouze v případě selhání opakovaných dávek IVIG. V úvahu připadá pulzní terapie methylprednisolonem v dávce 30 mg/kg/den (11). Sporným bodem je nicméně fakt, že většina dokumentovaných ruptur aneurysmat byla spojena s léčbou kortikoidy v akutní fázi.

Trombolýza (t-PA) je indikována u infarktu myokardu nebo při průkazu velkých trombů v lumen aneurysmatu.

Cyklosporin A

U refrakterních typů KS se mohou uplatnit kombinace kortikosteroidů a cyklosporinu A (15).

Anti TNF- α (infliximab)

U refrakterních průběhů KS byl použit infliximab. Jeho efekt byl velmi rychlý a dlouhodobý (16).

Chirurgická revaskularizace, balónková angioplastika či stent jsou indikovány výjimečně.

Dlouhodobé sledování a léčba

Vzhledem k variabilitě onemocnění a různému stupni rizika infarktu myokardu bylo na základě doporučení American Heart Association stanoveno pět rizikových stupňů (9). Dle tohoto principu je prováděna další dispenzarizace pacientů, definován rozsah možných tělesných aktivit, případně dlouhodobá antiagregační či antikoagulační léčba (13, 14).

Závěr

KS patří svou incidencí mezi choroby vzácné. Je však téměř jisté, že část nemocných, především

s neúplnou formou KS, uniká správné diagnóze a adekvátní terapii nebo je u nich diagnóza stanovena opožděně. Tito „poddiagnostikovaní“ nemocní jsou pak ve vyšší míře ohroženi kardiálními komplikacemi se všemi důsledky (1). Je tudíž nezbytné znát základní diagnostická kritéria a specifickou dynamiku KS, aby mohla být zahájena adekvátní terapie ve správný čas.

Pacienti, kteří překonali akutní fázi KS beze změn na koronárních arteriích (stupeň 1), zůstávají asymptomatictí a jejich prognóza je velmi dobrá. Pacienti stupně 2 a 3 jsou většinou asymptomatictí s tendencí k regresi lokálního nálezu. Jejich koronární arterie však mají menší odezvu na podání vazodilatancií. Otázkou tak zůstává klinická významnost těchto změn v dalším životě pacienta. Nemocní stupně 4 a 5 jsou více ohroženi vznikem ICHS v mladším dospělém věku. Všechny

tyto faktory jsou dle našeho názoru dostatečným důvodem k tomu, aby byla Kawasakiho syndromu věnována ze strany českých pediatriů patřičná pozornost.

MUDr. Petr Jehlička

Dětská klinika FN a LF UK
Třída E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
e-mail: jehlicka@fnplzen.cz

Literatura

1. Anderson MS, Todd JK, Glode MP. Delayed diagnosis of Kawasaki syndrome: an analysis of the problem. *Pediatrics*. 2005; 115(4): 428–433.
2. Boven K et al. Atypical Kawasaki disease: an often missed diagnosis. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 577–580.
3. Brogan PA. What's new in the aetiopathogenesis of vasculitis? *Pediatr Nephrol*. 2007; 22: 1083–1094.
4. Burns JC, Shimizu C, Gonzalez E et al. Genetic variations in the receptor-ligand pair CCR5 and CCL3L1 are important determinants of susceptibility to Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2005; 192: 344.
5. Cremer HJ. Kawasaki-Syndrom Frühe Diagnose und Therapiebeginn wichtig. *Pädiatrie Hautnah* 2004; (8): 442–446.
6. Doležalová P, Telekešová P, Němcová D, Hoza J. Incidence of vasculitis in children in the Czech Republic: 2-year prospective epidemiology survey. *J Rheumatol*. 2004; 31(11): 2295–2299.
7. Doležel Z, Knetigová M, Dostálová D, Petrželka J, Štarha J. Jaká je Vaše diagnóza? *Pediatr. pro Praxi* 2005; 6(5): 258–262.
8. Esper F, Shapiro ED, Weibel C et al. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2005; 191: 499.
9. Freeman AF, Hulman ST. Kawasaki disease: Summary of the American Heart Association Guidelines *Am Fam Physician* 2006; 74: 1141–1148.
10. Chang, LY, Chiang, BL, Kao, CL, et al. Lack of association between infection with a novel human coronavirus (HCoV), HCoV-NH, and Kawasaki disease in Taiwan. *J Infect Dis* 2006; 193: 283.
11. Chen HH, Liu PM, Bong CN, Wu YT, Yang KD, Wang CL. Methylprednisolone pulse therapy for massive lymphadenopathy in a child with intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Microbiol Immunol Infect*. 2005; 38(2): 149–152.
12. Kawasaki, T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi* 1967; 16: 178.
13. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis and Kawasaki disease, Council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Circulation* 2004; 110: 2747–2771.
14. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004; 114: 1708–1733.
15. Raman V, Kim J, Sharkey A, Chatila T. Response of refractory Kawasaki disease to pulse steroid and cyclosporin A therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20(6): 635–637.
16. Stenbog EV, Windelborg B, Horlyck A, Herlin T. The effect of TNF α blockade in complicated, refractory Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol*. 2006; 35(4): 318–321.