

Kawasakiho choroba – je nalezen specifický laboratorní ukazatel?

prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.¹, MUDr. Věra Zejdlová², MUDr. Petr Jabandžiev¹, MUDr. Dana Dostálková¹, MUDr. Lenka Dostalová Kopečná, Ph.D.¹, MUDr. Martina Jobová¹, MUDr. Jiří Štarha, Ph.D.¹

¹Pediatrická klinika LF MU a FN Brno

²Dětské oddělení, Uherskohradištská nemocnice, a.s.

Některá onemocnění řazená mezi vaskulitidy jsou v dětském věku častá, jiná mají naopak svoji incidenci nízkou. V našich podmínkách patří Kawasakiho choroba k vaskulitidám ojedinělým, ale pro možné kardiální postižení je na ni nezbytné diferenciativně diagnosticky pamatovat. Předložená kazuistika upozorňuje na nový laboratorní ukazatel, který při respektování doposud platných kritérií může přispět ke snadnější diagnostice zejména neúplné formy Kawasakiho choroby. V prezentovaném případě byl navíc průběh onemocnění doprovázen hyponatremií, která může být u některých pacientů s Kawasakiho chorobou průvodním laboratorním nálezem.

Klíčová slova: Kawasakiho choroba, poměr haptoglobin: apolipoprotein A1, hyponatremie.

Kawasaki disease – is it found a specific laboratory parameter?

Some diseases ranked among the vasculitides are common in childhood, others to the contrary, its low incidence. In our country is Kawasaki disease rare, but the possible damage of heart is necessary to remember the differential diagnosis. The present case report highlights a new laboratory marker is still in force in respect of criteria may help to facilitate the diagnosis of incomplete form of Kawasaki disease and noted that in the course of the disease may be complicated by hyponatremia.

Key words: Kawasaki disease, haptoglobin: apolipoprotein A1 ratio, hyponatremia.

Pediatr. praxi 2011; 12(2): 121–123

Úvod

Etiologie Kawasakiho choroby (KCH) je doposud neznámá. Podobně přetrvává druhý otázník této choroby, a to chybění přesvědčivého, či dokonce patognomonického laboratorního ukazatele/parametru. Diagnostika typické formy KCH tak stále vychází z klinických kritérií, která byla od svého prvního uvedení v r. 1967 modifikována jen částečně. Složitější situace nastávají u dětí, kde požadovaný počet kritérií KCH chybí nebo nejsou jasné při fyzikálním vyšetření přítomna. Pro tyto nemocné se ustálilo promiskue používané označení „KCH neúplná“ nebo „KCH inkompletní“. Bez ohledu na variantu úplnou nebo neúplnou je však u KCH jasné definován iniciální léčebný postup s důrazem na jeho včasné zahájení. Intenzivní badatelské úsilí především v těch zemích, kde jsou dlouhodobě shromažďovány údaje o četnosti výskytu KCH, jejím klinickém průběhu a výsledků pomocných vyšetření však vedly v posledních letech k poznání dalších abnormit, které mohou tuto nemoc doprovázet.

Popis případu

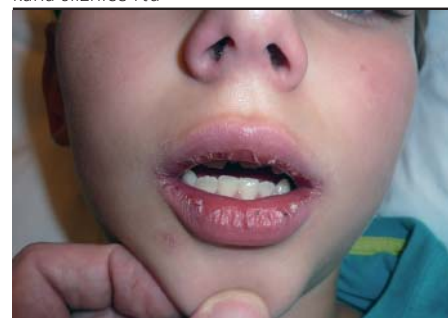
Na dětské oddělení (DO) regionální nemocnice byl přijat 8,5letý chlapec, jehož rodinná i osobní anamnéza byly bez pozoruhodností. Šest dnů před přijetím na DO se u chlapce z plněho zdraví objevila horečka (max. 38,8°C) a bolesti

v hrdle. Při následném vyšetření v ordinaci lékařské služby první pomoci byla u pacienta zaznamenána lymfadenitida podél předního i zadního okraje pravostranného m. sternocleidomastoideus a lokální nález v hrdle byl hodnocen jako tonzilofaryngitida; ostatní somatický nález byl normální. Léčba byla zahájena antibiotikem penicilinové řady. V průběhu dalších 48 hodin u chlapce stále přetrvávala horečka provázená pocením, byl unavený, neměl chuť k jídlu a opakovaně zvracel žaludeční šťávy. Rodiče u chlapce přechodně pozorovali výsev makulózního červeného exantému na trupu a snad i na dlaních. Při přijetí na DO byly při klinickém vyšetření zaznamenány tyto abnormální nálezy: tělesná teplota 39,3°C, výrazná oboustranná nehnisavá konjunktivitida, silně okoralé a rozpraskané rty, malinový jazyk, překrvená a prosáklá zadní stěna faryngu, lymfadenopatie podél obou okrajů mm. sternocleidomastoidei (pakety uzlin dosahovaly průměru až 4 cm), makulózní červený exantém postihující ušní boltce a šířící se na krk. Systolický a diastolický krevní tlak měl chlapec při 5. percentilu náležitých hodnot (95/55 mm Hg/8 cm/vsedě). Ultrasonografie krční lymfadenopatie zobrazila hypoechogenní pakety uzlin, některé jednotlivé uzliny měly průměr 17–20 mm. Během 6hodinové hospitalizace na DO chlapec nemočil a s podezřením na KCH byl odeslán na dětskou kliniku. Zde při přijetí (obrázky 1, 2, 3) bylo fy-

Obrázek 1. Detail konjunktivitidy s mohutnou bulbární vaskulitidou



Obrázek 2. Výrazně červená, okoralá a rozpraskaná sliznice rtů



Obrázek 3. Bulbární vaskulitida



zikální vyšetření pacienta prakticky se stejným nálezem jako na DO. Ultrasonografické vyšetření srdce objektivizovalo mírné snížení funkce levé komory s ejekční frakcí 55 %, na koronárních tepnách nebyla prokázána žádná patologie.

S respektováním informací z DO a s přihlédnutím ke klinickému nálezu i výsledkům pomocných vyšetření při přijetí na kliniku bylo stanovení diagnózy KCH poměrně snadné, neboť u chlapce bylo jasně přítomno 5 ze 6 hlavních kritérií této choroby. U pacienta proto byla zahájena, a to 7. den od objevení se horečky, léčba vysokými intravenózními dávkami imunoglobulinů (IVIG; 2 g/kg/den) a současně byla podávána kyselina acetylsalicylová (KA; 100 mg/kg/den). Vzhledem k tomu, že po první dávce IVIG byly u nemocného přítomny intermitentní ataky horečky, byla mu s odstupem 24 hod. podána stejně velká dávka druhá. V následujících hodinách, resp. dnech měl chlapec již zcela obvyklou tělesnou teplotu, projevoval větší zájem o okolí, plně toleroval stravu a došlo také k úpravě sledovaných laboratorních hodnot. Počáteční vysoká dávka KA byla od 4. dne aplikace podle doporučených postupů snížena (5 mg/kg/den). Tabulka 1 uvádí vývoj změn vybraných laboratorních ukazatelů. Během hospitalizace na klinice byla u pacienta provedena 2 kontrolní ultrasonografická vyšetření srdce, při nichž nebyla prokázána žádná abnormita na koronárních tepnách a zcela se upravila iniciální dysfunkce levé srdeční komory. Chlapec byl po 8denní hospitalizaci propuštěn domů v dobrém zdravotním stavu. Následné kontroly jeho klinického stavu, vybraných laboratorních parametrů i ultrasonografické vyšetření srdce byly zcela bez odchylek. Podle doporučení rizikové stratifikace KCH (1) by chlapec měl být cíleně kardiologicky vyšetřován v 5letých intervalech a nevyžaduje žádné omezení své fyzické aktivity. Rodiče pacienta byli upozorněni, že KCH může recidivovat.

Diskuze

KCH je uváděna jako nejčastější primární systémová vaskulitida s postižením cév středně velkého průsvitu. Údaje o četnosti choroby vycházejí zejména z dobře dokumentovaných statistik z Japonska, kde je incidence nemoci tradičně značně vysoká (138,8 dětí s KCH/100 000 dětí mladších 5. roků), dále pak z USA (incidence u dětí bílé rasy mladších 5 let 9/100 000) a Velké Británie (incidence 8,1/100 000). Uvedená epidemiologická data obecně shrnují, že dominantní výskyt KCH je u dětí žluté rasy, nemoc častěji postihuje mužské pohlaví a má sezónní charakter (převažují zimní měsíce a počátek jara).

V našich podmínkách patří KCH mezi onemocnění ojedinělá, o to cennější je však recentní údaj uvádějící incidenci choroby v ČR 1,6/100 000 dětí mladších 5 roků (2).

Doposud stále platná kritéria KCH byla přehledně uvedena na stránkách *Pediatric pro praxi*, vč. upozornění na neúplnou variantu nemoci (3). V rámci diferenciálně diagnostické rozvahy je nezbytné pomýšlet i na některá jiná onemocnění, která mohou KCH značně připomínat. Jde zejména o některé exantémem provázené virové infekce (adenoviry, enteroviry, EB-virus), dále pak o bakteriální lymfadenitidu, spálu, leptospirózu, syndrom Stevensův-Johnsonův, ale i o idiopatickou revmatoidní artritidu, hypersenzitivní polékovou reakci nebo syndrom toxického šoku. V běžné klinické praxi však výsledky přímého či nepřímého průkazu některé z uvedených infekcí nemusí být rychle dostupné. Snadno tak může dojít k opoždění léčby KCH. Stále platí, že KCH má být určena v průběhu prvních 10 dnů jejího trvání a v tomto časovém úseku má být zahájena léčba. Je prokázáno, že při nedodržení tohoto doporučení může být průběh KCH komplikovaný, a to zejména v podobě postižení koronárních tepen.

Ve snaze zpřesnit a urychlit diagnostiku KCH, a to bez ohledu na její variantu úplnou či neúplnou, bylo aktuálně publikováno sdělení (4), které jako významný laboratorní ukazatel choroby uvádí poměr mezi sérovou koncentrací haptoglobinu (Hp) a apolipoproteinu A1 (apo-A1). Hp je znám jako jeden z tzv. proteinů akutní fáze. Ke zvýšení jaterní syntézy Hp dochází působením zánětlivých cytokinů, ale také vlivem postižení endotelu cév (např. při ateroskleróze). Apo-A1 je součástí HDL-cholesterolu a již dříve bylo literárně uvedeno (5), že při akutní zánětlivé reakci nebo při stresových situacích dochází ke snížení některých sérových lipoproteinů. V podmínkách obvyklé klinické praxe však není, a to jistě oprávněně, běžně změn lipidového spektra u akutních infekcí využíváno. Stanovení poměru mezi Hp a apo-A1 (HAR) v uvedeném prioritním sdělení má podle autorů této publikace určité limity, ale metodicky byl HAR kalkulován velice přesvědčivě, neboť byl určen u dětí s KCH, dále ve skupině dětí s bronchopneumonií a u dětí s onemocněním rukou-nohou a úst. Přitom pouze ve skupině dětí s KCH byl HAR signifikantně zvýšen. Zda byl parametrem HAR skutečně nalezen významný pomocný, či dokonce patognomonický ukazatel KCH, je poněkud předčasné konstatovat, neboť bude třeba dalších klinických pozorování. Prozatím lze doporučit, že především v případech neúplné formy KCH provázené

hodnotou HAR > 2 je nezbytné na tuto nemoc vážně pomýšlet.

Demonstrováný pacient měl diagnózu KCH stanovenou již velmi precizně na příslušném DO a neprodleně byl odeslán na naši kliniku. Včas proto mohla být zahájena léčba podáváním IVIG. Nález na ultrasonografii srdce při přijetí a zvýšení troponinu T dokládaly kardiální lézi. Ta však byla jen přechodná a k rozvoji závažné dysfunkce myokardu nebo koronárních aneurysmat nedošlo. Iniciální hodnota HAR byla u našeho pacienta vysoká. Ze zajímavosti jsme proto tohoto chlapce po ukončení hospitalizace konzultovali s pracovištěm, které uveřejnilo význam stanovení HAR – zde jej jako KCH plně akceptovali a jeho údaje zařadili do databáze „KCH úplná – HAR pozitivní“. Pro úplnost uvádíme, že výsledky sérologických vyšetření zaměřených na některá onemocnění podobná KCH byly negativní (EB-virus, cytomegalovirus, viry influenzy A a B, RS virus, adenovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*).

Odpovídající vysvětlení u demonstrovaného případu zasluhuje také nález hyponatremie, která byla prokázána jak na DO, tak i v rámci vstupního vyšetření při přijetí na kliniku. Hyponatremie byla provázena hypoosmolalitou, a jednalo se tedy o skutečnou, tzv. pravou hyponatremii. V literatuře je asociace KCH s hyponatremií popisována, a snížení sérové koncentrace sodíku je dokonce v některých sděleních uváděno jako významný rizikový faktor rozvoje aneurysmat koronárního řečiště (6, 7, 8). S přihlédnutím k údajům, že chlapec měl před přijetím na DO 6 dnů trvající horečku, potil se a později pak i zvracel, dominovaly tedy u něho extrarenální ztráty tělesné vody. Přitom však ztráty sodíku musely být relativně vyšší než ztráty volné vody. K těmto ztrátám sodíku v uvedeném případě mohlo skutečně dojít, zohledníme-li fakt, že za normální situace je koncentrace sodíku v žaludeční šťávě 10–115 mmol/l a v potu 10–80 mmol/l. Při přijetí na DO měl pacient kromě hodnot uvedených v tabulce 1 také prokázánu metabolickou alkalózu (pH 7,55, standardní bikarbonát 27,6 mmol/l) a v rámci iniciální léčby mu byl i.v. podán 0,9% roztok NaCl. I přes toto opatření pacient během dalších 6 hodin nemočil. Při přijetí na kliniku již byla metabolická alkalóza méně vyjádřena (pH 7,49, st. bikarbonát 25,1 mmol/l), což byl jistě důsledek zlepšení extracelulárního objemu správně zahájenou léčbou na DO. Z hodnot uvedených v tabulce 1 je zřetelné, že na klinice měl pacient dostatečně vysokou osmolalitu moči, kterou provázelo snížení močové koncentrace sodíku i chloridů. Všechny tyto laboratorní nálezy tak umožnily vyslovit závěr, že u pacienta se jed-

Tabulka 1. Průběh změn vybraných laboratorních hodnot

Parametr	Dětské oddělení	Pediatrická klinika			Odborná ambulance		Normální hodnoty
		1. den	3. den	8. den	12. den	15. den	
Sedimentace	25/60	18/32					
Sérum							
CRP (mg/l)	109,7	136,6	97,5	17,3		3,2	0–5
Na (mmol/l)	126	127	128,3	136		137	132–145
Osm (mmol/kg)	268	268	271	287			275–295
Kreatinin (μmol/l)	36	43		43			35–53
Urea (mmol/l)	8,8	8,2		5,7			1,8–6,4
Albumin (g/l)		23,9		27,7		41,2	38–54
Troponin T (μg/l)		0,035		0,027		0,009	0–0,014
Haptoglobin (g/l)		4,2		2,8		1,16	0,2–1,7
apo-A1 (g/l)		0,2		0,96		1,23	1,1–1,9
HAR		21		2,9		0,9	
ALT (μkat/l)	0,84	0,48	0,36	0,34		0,42	0,25–0,6
AST (μkat/l)	0,66	0,55	0,7	0,65		0,55	0,2–0,63
Krevní obraz							
HTK	0,36	0,36	0,31	0,35	0,35	0,38	0,35–0,45
Hb (g/l)	129	128	107	117	119	125	120–150
Le × 10 ⁹ /l	15,1	12,2	10,4	7,1	6,8	5,9	4,0–12,1
dif. rozpočet Le	21 tyčí	26 tyčí	19 tyčí	2 tyče	1 tyč	0	
	67 neutr	66 neutr	59 neutr	35 neutr	41 neutr	39 neutr	
Trombo × 10 ⁹ /l	285	290	385	459	468	244	130–440
Moč							
chemicky		Le 1		negativní			
sediment		5–15 Le		negativní			
U Na (mmol/l)		< 20	< 20				
U Cl (mmol/l)		< 10	< 10				
U Osm (mmol/kg)		591	726				
Pozn.: HAR – poměr haptoglobin: apo-A1 V den přijetí na kliniku byly pro získání objektivních výsledků biochemické hodnoty (U _{Na} , U _{Cl} , U _{Osm}) vyšetřeny dvakrát							

nalo o hyponatremii hypovolemickou. V léčbě jsme proto intravenózně podávali infuze 0,9% roztoku NaCl doplněné o vypočtený deficit sodíku. Po druhé dávce IVIG měl chlapec lepší chuť k jídlu, toleroval obvyklý perorální příjem tekutin, velikost diurézy byla 1 050–1 670 ml/24 hod. a sérová koncentrace sodíku při ukončení hospitalizace již byla v normálním rozmezí hodnot.

Vedle hypovolemické hyponatremie bylo u řady dětí s KCH objektivně prokázáno (9), že již

v počátečním období choroby u nich došlo k rozvoji hyponatremie, a to v důsledku manifestace syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Přesný patogenetický mechanismus SIADH při KCH však není doposud znám – diskutuje se, že jde o projev vaskulitidy postihující mozek, nebo že k SIADH vede zvýšení tvorby zánětlivých cytokinů. Na SIADH při KCH je tedy vhodné pomyslet, neboť jeho léčba vyžaduje zcela jiný postup, než tomu bylo v našem případě.

Závěr

V našich geografických podmínkách zůstává KCH sporadickým onemocněním. Přesto je však nezbytné diferenciatně diagnosticky na tuto nemoc pamatovat, neboť léčba KCH má být zahájena včas. Jako perspektivní pomocný laboratorní ukazatel především neúplné formy KCH se jeví stanovení poměru Ht: apo A1 v séru. U některých nemocných s KCH bývá přítomna hyponatremie, jejíž původ je třeba vždy pečlivě objasnit a následně zvolit racionální léčebný postup.

Publikace byla vypracována s podporou výzkumného záměru: CZ 1.07/2.2.00/15.0187 „Inovace studijního programu všeobecného lékařství s rozšířenou výukou pediatrie na LF MU“.

Článek doručen redakci: 10. 1. 2011
Článek přijat k publikaci: 11. 3. 2011

Literatura

1. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. Pediatrics 2005; 114: 1708–1733.
2. Doležalová P, Telekesová P, Němcová D, Hoza J. Incidence of vasculitis in children in the Czech Republic: 2-year prospective epidemiology survey. J Rheumatol 2004; 31: 2295–2299.
3. Doležel Z, Knetigová M, Dostálková D, et al. Jaká je vaše diagnóza? – odpověď. Pediatr. pro Praxi 2005; 6(5): 261–262.
4. Huang M-Y, Gupta-Malhotra M, Huang J-J, et al. Acute-phase reactants and supplemental diagnostic aid for Kawasaki disease. Pediatr Cardiol 2010; 31(3): 1209–1213.
5. Newburger JW, Burns JC, Beiser AS, Loscalzo J. Altered lipid profile after Kawasaki syndrome. Circulation 1991; 84: 625–631.
6. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. Circulation 2006; 113: 2606–2612.
7. Watanabe T, Abe Y, Sato S, Uehara Y, et al. Hyponatremia in Kawasaki disease. Pediatr Nephrol 2006; 21: 778–781.
8. Young-Sun D, Ki-Won K, Jin-Kyong Ch, Byung HCh, et al. Predicting factors for refractory Kawasaki disease. Korean Circ J 2010; 40: 239–242.
9. Lim G-W, Lee M, Kim HS, Hong YM, Sohn S. Hyponatremia and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in Kawasaki disease. Korean Circ J 2010; 40: 507–513.

prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.
Pediatrická klinika LF MU a FN
Černopolní 9, 625 00 Brno
zdoleze@fnbrno.cz

