

Choroba Kawasaki – dwukrotny nawrót choroby u pięcioletniej dziewczynki

The 5 years old girl with the second recurrence of Kawasaki disease

Izabela Szczygielska, Elżbieta Hernik, Lidia Rutkowska-Sak

Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, kierownik Kliniki dr hab. med. Lidia Rutkowska-Sak, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

Słowa kluczowe: choroba Kawasaki, obraz kliniczny, leczenie, powikłania.

Key words: Kawasaki disease, clinical manifestation, treatment, complications.

Streszczenie

Choroba Kawasaki to uogólnione zapalenie naczyń każdego kalibru, z tendencją do zajmowania naczyń wieńcowych, prowadzące do ich czynnościowego i/lub strukturalnego uszkodzenia. Etiologia choroby jest nieznana. W artykule przedstawiono przypadek 5-letniej dziewczynki, u której stwierdzano 2-krotny nawrót choroby. Rozpoznanie ustalono przy użyciu kryteriów klinicznych i badań dodatkowych. Pacjentka była leczona zgodnie ze standardami (IVIg i kwasem acetylosalicylowym), podczas trzeciego epizodu choroby do leczenia dołączono metyloprednizolon z dobrym efektem terapeutycznym. Dziewczynka pozostaje pod stałą opieką Instytutu Reumatologii i Poradni Kardiologicznej IP CZD, czuje się dobrze, a w wykonywanym wielokrotnie badaniu echokardiograficznym nie stwierdza się cech patologii.

Summary

Kawasaki disease is a multisystem vasculitis of assorted sizes, where the coronary vessels are involved, which results in functional and/or structural damage. The etiology of the disease is unknown. In this article we described the case of a 5 year old girl, who presented a recurrence of disease symptoms twice. The recognition of the disease was based on clinical criteria and laboratory tests. She was treated in accordance with the therapy standards. (IVIg and acetylosalicylic acid). During the third recurrence, methylprednisolone was used, to the good therapeutic effect. The girl is still in charge of the Institute of Rheumatology, she felt comfortable. There is no pathological symptoms in repeated echocardiography.

Wstęp

Choroba Kawasaki to ostre, nekrotyzujące zapalenie naczyń dużego, średniego i małego kalibru, z tendencją do zajmowania tętnic wieńcowych, prowadzące do ich czynnościowego i/lub strukturalnego uszkodzenia. Etiologia choroby jest nieznana. Chorobę pierwszy opisał w 1967 r. Tomisaku Kawasaki jako „zespół węzłowo-skróno-śluzówkowy”, później nazwę choroby zmienił dla upamiętnienia japońskiego lekarza.

Epidemiologia

Choroba występuje głównie u niemowląt i dzieci do 5. roku życia (76% wszystkich przypadków), ze szczytem zachorowania między 1. a 2. rokiem życia. Częściej chorują chłopcy niż dziewczęta (1,7 : 1) [1].

Najczęściej spotyka się ją w populacji japońskiej, roczna zapadalność w Japonii jest oceniana na 112/100 tys. dzieci poniżej 5. roku życia. Dzieci rasy białej chorują rzadko, roczną zapadalność ocenia

Adres do korespondencji:

dr med. Izabela Szczygielska, Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, e-mail: iza.szczygielska@op.pl

Praca wpłynęła: 19.09.2008 r.

się na 9,1/100 tys. wśród dzieci poniżej 5. roku życia [2, 3]. W piśmiennictwie japońskim podkreśla się zarówno częstość nawrotów choroby, jak i częstość występowania rodzinnego. Nawroty choroby oceniane są w Japonii na ok. 3%, z kolei przypadki z obciążonym wywiadem rodzinnym stanowią ok. 1% [4]. Stwierdza się, że częściej chorują dzieci, których rodzice chorowali na chorobę Kawasaki, a ryzyko wystąpienia choroby u bliźniąt wynosi 13% [4, 5].

Częstość występowania choroby w Polsce nie jest znana [6].

Klinika

Wobec braku swoistego testu diagnostycznego rozpoznanie choroby Kawasaki opiera się na kryteriach klinicznych. Główne kryteria kliniczne to gorączka utrzymująca się powyżej 5 dni, która nie ustępuje po antybiotykach i środkach przeciwgorączkowych, oraz obecność 4 z 5 następujących objawów:

- obustronne zapalenie spojówek bez wysięku,
- zmiany na kończynach (ostre: rumień dłoni i podszew, obrzęk rąk i stóp; podostre: złuszczenie skóry palców rąk i stóp w okolicy okołopaznokciowej w 2.–3. tyg. choroby) oraz zmiany w okolicy krocza,
- wielopostaciowa wysypka,
- zmiany na wargach i w jamie ustnej (przekrwienie, obrzęk, spękanie warg, język malinowy, przekrwienie błon śluzowych jamy ustnej i gardła),
- powiększenie węzłów chłonnych szyi, zwykle jednostronne.

W badaniach laboratoryjnych często stwierdza się leukocytozę z przesunięciem w lewo, umiarkowaną niedokrwistość, trombocytozę (osiągającą najwyższe wartości w 3.–4. tyg. choroby), podwyższoną 2–3-krotnie aktywność aminotransferaz, hipalbuminemię, przyspieszony OB, zwiększone stężenie białek ostrej fazy, jałowy ropomocz, proteinurię, a w płynie mózgowo-rdzeniowym obraz aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych z przewagą komórek jednojądrowych i z prawidłowym stężeniem glukozy i białka.

Najpoważniejszym powikłaniem choroby Kawasaki są zmiany w tętnicach wieńcowych. Są to głównie poszerzenia lub tętniaki tętnic wieńcowych, które najczęściej powstają między 10. a 28. dniem choroby, u ok. 20–25% nieleczonych pacjentów [7]. Obecnie choroba Kawasaki jest uważana za najczęstszą przyczynę nabytych chorób serca u dzieci i młodych dorosłych, klasyfikując się przed gorączką reumatyczną [8, 9].

Opis przypadku

Pięcioletnia dziewczynka, rodzice młodzi, zdrowi, ciąża I, poród I, poród siłami natury, urodzeniowa masa

ciała 3340 g, dziecko ocenione na 10 punktów w skali Apgar. W okresie niemowlęcym u dziewczynki stwierdzano alergię na białko mleka krowiego i hipertransaminazemię niewyjaśnionego pochodzenia.

Dziewczynka po raz pierwszy była hospitalizowana w 2. roku życia w szpitalu rejonowym, do którego została skierowana w 5. dniu gorączki do 40°C, słabo reagującej na środki przeciwgorączkowe. Dziewczynka była leczona ambulatoryjnie antybiotykiem z powodu zapalenia gardła.

W dniu przyjęcia do szpitala dziewczynka była w stanie średnio ciężkim, w badaniu przedmiotowym stwierdzono: wysypkę wielopostaciową na tułowiu, przekrwione spojówki, obrzęknięte ręce, stopy, przekrwione, obrzęknięte i pękające wargi, powiększone węzły chłonne szyjne (średnica 1 cm) oraz szmer skurczowy nad koniuszkiem serca i w punkcie Erba 3/6 w skali Levina.

W badaniach laboratoryjnych z odchylen od normy stwierdzono: podwyższone wskaźniki stanu zapalnego: OB – 71 mm/godz., stężenie CRP – 116 mg/l, w morfologii krwi cechy niedokrwistości – Hb 9,7 g/dl, w proteinogramie hipalbuminemię, w badaniu ogólnym moczu masywną leukocyturię oraz erytrocyturię. Posiewy krwi i moczu były jałowe, w posiewie z wymazu z gardła – flora fizjologiczna.

W badaniu radiologicznym klatki piersiowej stwierdzono obustronne zagęszczenia miąższowe, a w badaniu echokardiograficznym (UKG) niedomykalność zastawki mitralnej I/II stopnia.

W rozpoznaniu różnicowym uwzględniano: mononukleozę zakaźną, płonicę, gorączkę reumatyczną, MIZS i posocznicę. Mimo stosowania antybiotykoterapii o szerokim spektrum, stan pacjentki pogarszał się, utrzymywała się gorączka, obserwowano uogólnianie się wysypki oraz narastanie wskaźników ostrej fazy (maks. OB – 140 mm/godz., CRP – 139 mg/l) oraz trombocytozę (maksymalna liczba płytek w 3. tyg. choroby – 930 tys./ μ l).

W czwartej dobie hospitalizacji, a dziewiątej od momentu wystąpienia pierwszych objawów choroby, rozpoznano chorobę Kawasaki. Do leczenia zastosowano dożylnie wlewy immunoglobulin (IVIG) 2 g/kg m.c. oraz kwas acetylosalicylowy w dawce 80 mg/kg m.c. przez 14 dni, a następnie 3 mg/kg m.c. Uzyskano poprawę stanu ogólnego, ustąpienie wysypki oraz stopniową normalizację laboratoryjnych wskaźników zapalnych. W piętnastej dobie hospitalizacji zaobserwowano u pacjentki płatowe złuszczenie naskórka okolicy okołopaznokciowej.

W kontrolnym UKG wykonanym po 7 dniach stwierdzono niedomykalność mitralną I stopnia, a po 14 dniach niedomykalność mitralną śladową. Nie stwierdzono patologii naczyń wieńcowych. Kontrolne UKG, wykonane w Klinice Kardiologii Instytutu – „Pomnik Centrum

Zdrowia Dziecka” po 3 i 6 mies., nie wykazywało cech patologii.

Po 10 mies. dziewczynka była ponownie hospitalizowana w szpitalu rejonowym, do którego została skierowana w 4. dniu gorączki. Pacjentka była leczona ambulatoryjnie preparatem Augmentin z powodu podejrzenia infekcji układu moczowego.

W dniu przyjęcia do szpitala stan chorej był ciężki, dziecko było drażliwe, cierpiące. Z odchyień w badaniu przedmiotowym stwierdzono: drobnoplamiastą wysypkę na tułowi, przekrwione spojówki, przekrwione i obrzęknięte wargi, obrzęknięte dłonie i stopy, obrzęki drobnych stawów rąk i prawego stawu kolanowego, szmer skurczowy nad koniuszkiem serca i w punkcie Erba oraz bóle brzucha i biegunkę. Badania laboratoryjne wykazały następujące odchylenia od normy: OB – 65 mm/godz., stężenie CRP – 100 mg/l, zwiększone stężenie fibrynogenu, leukocytozę z „przesunięciem w lewo”, niewielkiego stopnia niedokrwistość niedobarwliwą, jałowy ropomocz. W badaniu RTG klatki piersiowej stwierdzono przywłokowe zagęszczenia miąższowe, a w badaniu echokardiograficznym niedomykalność mitralną I stopnia.

Mimo intensywnego leczenia – antybiotykoterapii, nawadniania dożylnego – stan dziewczynki pogarszał się, obserwowano narastanie wskaźników stanu zapalnego i trombocytozę. Rozpoznano nawrót choroby Kawasaki, zastosowano leczenie standardowe: dożylnie wlewy immunoglobulin i kwas acetylosalicylowy, uzyskując poprawę stanu ogólnego i normalizację wskaźników ostrej fazy. W 7. dobie hospitalizacji wystąpiło płatowe złuszczenie naskórka rąk. W kontrolnym UKG serca obserwowano regresję zmian.

Kolejna, 3. hospitalizacja, podczas której rozpoznano 2. nawrót choroby, nastąpiła po trzech latach od pierwszego epizodu choroby Kawasaki, w 5. roku życia dziewczynki.

Pacjentka była skierowana do Kliniki Pediatrii w trzecim dniu gorączki (temperatura >40°C), z objawami infekcji w układzie oddechowym, w 3. dniu leczenia preparatem Augmentin. W chwili przyjęcia do kliniki dziecko było w stanie ciężkim, cierpiące, apatyczne. W badaniu przedmiotowym stwierdzono: zapalenie czerwieni warg, malinowy język, zapalenie spojówek, drobnoplamiastą wysypkę na tułowi oraz limfadenopatię – powiększone węzły chłonne podżuchwowe i szyjne o średnicy 1,5 cm, z przewagą po stronie prawej, spoiste, bez cech rozmiękania.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: wysokie wykładniki stanu zapalnego (OB – 96 mm/godz., stężenie CRP – 138 mg/l), leukocytozę z „przesunięciem w lewo”, niewielkiego stopnia niedokrwistość niedobarwliwą. Badanie radiologiczne klatki piersiowej wykazało obustronne zagęszczenia śródmiąższowe, a badanie

EKG tachykardię zatokową. Badanie UKG nie wykazało zmian patologicznych.

W diagnostyce różnicowej uwzględniano m.in.: uogólnione zakażenie, zakażenie wirusami hepatotropowymi (HBV i HCV), a także HIV, CMV, parwowirusem B 19, choroby rozrostowe, układowe zapalne choroby tkanki łącznej, guzkowe zapalenie tętnic oraz trzeci epizod choroby Kawasaki. Badania serologiczne w kierunku zakażenia wyżej wymienionymi wirusami oraz badania immunologiczne w kierunku układowych zapalnych chorób tkanki łącznej wypadły negatywnie. Posiewy krwi i moczu były jałowe. W wykonanej biopsji szpiku obraz prawidłowy. Ultrasonografia węzłów chłonnych wykazała ich jednorodną strukturę, a USG śródpiersia i jamy brzusznej oraz badanie przepływów aorty i tętnic nerkowych metodą Dopplera nie wykazały cech patologii.

Mimo intensywnego leczenia – skojarzonej antybiotykoterapii, nawadniania dożylnego – stan pacjentki pogarszał się, obserwowano utrzymywanie się gorączki, narastanie wskaźników stanu zapalnego oraz trombocytozę. W 3. dobie hospitalizacji rozpoznano chorobę Kawasaki – 3. epizod, pacjentce podano IVIG, uzyskując poprawę stanu ogólnego i wyników badań laboratoryjnych.

Po 4 dniach u dziewczynki wystąpiło ponowne pogorszenie stanu ogólnego: gorączka, ogólne rozbicie, rozdrażnienie, bardzo silne bóle głowy, bóle kostnowstawowe, przeczulica skóry oraz obrzęki stawów kolanowych. W wykonanych badaniach dodatkowych stwierdzono OB – 152 mm/godz., trombocytozę 662 tys./ μ l. Badanie MR mózgu i angiografia tętnic mózgu wykazały prawidłowy obraz, a w USG stawów kolanowych stwierdzono obustronne wysięki w zachyłku nadrzepkowym. Ponowne zastosowanie IVIG nie przyniosło oczekiwanego rezultatu. Podano metyloprednizolon 30 mg/kg m.c. w tzw. pulsach przez 3 dni, następnie prednizon *per os*, przez 6 tyg. Już po pierwszym „pulsie” zaobserwowano u dziewczynki bardzo dużą poprawę.

Obecnie dziewczynka pozostaje pod stałą opieką Instytutu Reumatologii i Kliniki Kardiologii IP CZD, czuje się dobrze. Kontrolne UKG wykonywane wielokrotnie nie wykazuje cech patologii. Wyniki badań laboratoryjnych są w normie, nie stwierdzono w surowicy obecności RF, przeciwciał: anty-ds-DNA ANA, antyfosfolipidowych (aCL, LAC) ani pANCA i cANCA. Kontrolne badanie ultrasonograficzne stawów kolanowych nie ujawniło cech procesu zapalnego.

Podsumowanie

W piśmiennictwie japońskim częstość nawrotów choroby Kawasaki ocenia się na 3% [4]. Częstość nawrotów wśród dzieci rasy białej jest nieznaną. U opisy-

wanej pacjentki stwierdzano 2-krotny nawrót choroby. Za każdym razem rozpoznanie ustalano na podstawie kryteriów klinicznych i wyników badań dodatkowych. Dziewczynka leczona była zgodnie ze standardami leczenia choroby Kawasaki, podczas 3. epizodu w leczeniu stosowano „pulsy” z metyloprednizolonu.

Zgodnie z wytycznymi Komitetu ds. Gorączki Reumatycznej, Zapalenia Wsierdza i Choroby Kawasaki i Rady ds. Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego u Młodocianych leczeniem z wyboru jest podanie IVIG w ostrej fazie choroby (2 g/kg m.c.) łącznie z kwasem acetylosalicylowym (80–100 mg/kg m.c. przez 14 dni, a następnie 3–5 mg/kg m.c.) [10].

Przydatność stosowania glikokortykosteroidów (GKS) nie jest do końca ustalona, a do niedawna była negowana [11]. Zaleca się je u tych dzieci, które nie zareagowały spadkiem gorączki na co najmniej 2 dożyłne wlewy IVIG [10]. Wyniki badań wskazują, że GKS mogą skrócić czas gorączki i wpłynąć na obniżenie wartości parametrów zapalnych [10, 12]. Niejednoznaczny jest wpływ GKS na częstość występowania tętniaków tętnic wieńcowych [10, 12].

Dzieci po chorobie Kawasaki powinny być objęte stałą opieką kardiologiczną, ponieważ istnieje u nich ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca już w okresie wczesnej młodości [13, 14].

Piśmiennictwo

1. Zackei J, Pietrzak J, Obuchowicz J. Choroba Kawasaki. *Lekarz* 2006; 12: 60-68.
2. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics* 2001; 107: 107-115.
3. Holman RC, Curns AT, Belay ED, et al. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics* 2003; 112: 495-501.
4. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Results of the nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in 1995 and 1996 in Japan. *Pediatrics* 1998; 102: 495-502.
5. Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, et al. Kawasaki disease in families. *Pediatrics* 1989; 84: 666-669.
6. Kawalec W, Kowalczyk M. Zaaprobowany raport kliniczny – komentarz. *Pediatra po Dyplomie* 2005; 9: 47-48.
7. Kowalczyk M, Kawalec W, Daszkowska-York J i wsp. Choroba Kawasaki u dzieci – 9-letnie obserwacje jednego ośrodka. *Medycyna Wieku Rozwojowego* 2005; 2: 179-193.
8. Taubert KA, Rowley AH, Shulman ST. Seven-year national survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 704-708.
9. Szymanowska Z, Pośnik-Urbańska A. Choroba Kawasaki – obserwacje własne. *Pol Przegl Kardiol* 2003; 5: 443-449.
10. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA. Rozpoznanie, leczenie i długofalowe postępowanie w chorobie Kawasaki: stanowisko Komitetu ds. Gorączki Reumatycznej, Zapalenia Wsierdza i Choroby Kawasaki, Rady ds. Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego u Młodocianych AHA. *Medycyna po Dyplomie* 2005; 3: 10-44.
11. Shulman ST. Is there a role for corticosteroids in Kawasaki disease? *J Pediatr* 2003; 142: 601-603.
12. Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, et al. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: raport a randomized trial. *J Pediatr* 2003; 142: 611-616.
13. Uemura S, Tomita H. Action on care and management of adult patients with a history of Kawasaki disease. *Nippon Rinsho* 2008; 66: 393-399.
14. Yanagawa Y. Long-term follow up of Kawasaki disease. *Nippon Rinsho* 2008; 66: 367-372.