

Νόσος Kawasaki: Από τη Σκοπιά του Καρδιολόγου

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Θ. ΤΣΑΚΝΑΚΗΣ

Καρδιολόγος,
Συνεργάτης της Παιδοκαρδιολογικής Κλινικής του
Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία».

Η νόσος Kawasaki (NK) είναι μια οξεία, εμπύρετος, αυτοπεριοριζόμενη νόσος άγνωστης αιτίας, η οποία προσβάλλει κατά κύριο λόγο παιδιά μικρότερα των 5 ετών με κυριότερη επιπλοκή της τη δημιουργία στεφανιαίων ανευρυσμάτων. Μετά την υποχώρηση του επιπολασμού του ρευματικού πυρετού, η NK αποτελεί πλέον το κυριότερο αίτιο επίκτητης καρδιοπάθειας στα παιδιά του δυτικού κόσμου.¹

Επιδημιολογία

Η νόσος εμφανίζει εποχιακή διακύμανση η οποία επιβεβαιώνεται από στοιχεία προερχόμενα από όλη την υδρόγειο. Είναι συχνότερη κατά το χειμώνα και την πρώιμη άνοιξη.² Παρατηρείται επίσης συχνότερα σε αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια (1.5-1.7 :1).³

Αν και περιγράφηκε πρώτη φορά σε παιδιά από την Ιαπωνία, κρούσματα της νόσου διαπιστώνονται πλέον διεθνώς, παρότι είναι σαφώς πιο συχνή σε παιδιά προερχόμενα από ασιατικές χώρες και ιδιαίτερα από την Ιαπωνία. Σύμφωνα με τα επίσημα επιδημιολογικά στοιχεία, στην Ιαπωνία εκδηλώνονται ετησίως κατά μέσο όρο περίπου 250 κρούσματα ανά 100.000 παιδιά κάτω των 5 ετών,⁴ σε αντίθεση με τις ΗΠΑ όπου καταγράφονται περίπου 25 κρούσματα ανά 100.000 παιδιά κάτω των 5 ετών.³ Ενδιαφέρον είναι ότι η συχνότητα των κρουσμάτων σε παιδιά ιαπωνικής καταγωγής που διαβιούν στις ΗΠΑ προσεγγίζει αυτή της Ιαπωνίας.⁴ Το γεγονός αυτό υποδηλώνει γενετική συμμετοχή στην εκδήλωση της νόσου, θεωρία που υποστηρίζεται επιπλέον και από την αυξημένη πιθανότητα νόσησης σε τέκνα ατόμων με ιστορικό νόσησης σε παιδική ηλικία, καθώς και σε αδελφούς και δίδυμους αδελφούς παιδιών που νόσησαν.^{5,7}

Αιτιολογία

Ο αιτιολογικός παράγοντας της NK δεν έχει ακόμα ταυτοποιηθεί. Η μικρή ηλικία νόσησης υποδηλώνει ότι η νόσος προκαλείται από κάποιο παράγοντα, πιθανότατα λοιμώδη, στον οποίο ο πληθυσμός καθίσταται άνοσος κατά τη διάρκεια της όψιμης παιδικής ηλικίας.

Η νόσος πιθανώς να μην οφείλεται σε συγκεκριμένο παθογόνο, αλλά να αποτελεί έκφραση ανοσοεξαρτώμενης αγγειακής φλεγμονώδους αντίδρασης κοινής σε λοίμωξη από διάφορους παθογόνους παράγοντες.⁸ Τέτοια πιθανά παθογόνα έχουν κατά καιρούς θεωρηθεί οι ιοί coxsackie, της παραϊνφλουέντζας, ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός, ο ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός και ο κυτταρομεγαλοϊός.⁹ Κάποιοι ερευνητές, βασιζόμενοι

Λέξεις Ευρετηρίου:

Νόσος Kawasaki, Στεφανιαία ανευρύσματα

Κωνσταντίνος Θ. Τσακνάκης

Καρδιολόγος

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Καρυοφύλλη 9

Αθήνα 11527

Τηλ. 2107779558

E-mail: kostas.tsaknakis@gmail.com

στα κοινά χαρακτηριστικά της NK με άλλα νοσήματα, όπως η οστρακιά και το σύνδρομο τοξικής καταπληξίας, θεωρούν ότι είναι εξίσου πιθανό ως αφορμή για την εκδήλωση της νόσου να ενοχοποιείται κάποιο βακτηριακό υπεραντιγόνο, το οποίο έχει την ιδιότητα να ενεργοποιεί μεγάλο αριθμό T λεμφοκυττάρων. Ωστόσο, μέχρι στιγμής τα ερευνητικά δεδομένα στην κατεύθυνση αυτή είναι ελλιπή.⁸

Ανεξάρτητα από το ποιάς είναι ο υπεύθυνος παράγοντας, η έκθεση σε αυτόν φαίνεται ότι πυροδοτεί μια ανώμαλη ανοσολογική απάντηση σε γενετικώς προδιαθετημένα παιδιά.¹⁰ Μελέτες έχουν συνδέσει την εκδήλωση και τη βαρύτητα της NK με μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς σε έξι γονιδιακούς τόπους,³ μεταξύ των οποίων και στα γονίδια που σχετίζονται με τη λειτουργία της ελεγχόμενης από το TGF – β οδού (TGFβ2, TGFβR2, και SMAD3).¹¹

Παθογένεση

Η NK χαρακτηρίζεται από συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση η οποία προσβάλλει κυρίως τις μετρίου μεγέθους μυϊκές αρτηρίες και ιδιαίτερα τις στεφανιαίες αρτηρίες.

Κατά την πρώτη φάση, η οποία είναι αυτοπεριοριζόμενη συνήθως σε χρόνο 2 εβδομάδων, το τοίχωμα των αγγείων διπθείται από ουδετερόφιλα λευκά αιμοσφαίρια υφιστάμενο ποικίλου βαθμού βλάβη.

Σε περίπτωση ήπιας φλεγμονής διατηρείται το έσω και έξω ελαστικό πέταλο του αγγείου με αποτέλεσμα να παρατηρείται κάποιες φορές ήπια διάταση του αγγείου, αλλά όχι ανεύρυσμα. Όσο όμως η φλεγμονή επιδεινώνεται εμπλέκοντας όλο το τοίχωμα, το ελαστικό στοιχείο των αγγείων καταστρέφεται και τα μυϊκά κύτταρα του μέσου χιτώνα υφίστανται βλάβη, με αποτέλεσμα το αγγείο υπό την επίδραση της αρτηριακής πίεσης να διατείνεται σημαντικά οδηγώντας, συνήθως μετά τη 12^η μέρα, στη δημιουργία ανευρύσματος.

Τα ανευρύσματα είναι είτε ατρακτοειδή (στην περίπτωση ηπιότερης φλεγμονής) είτε σασκοειδή (σε περίπτωση σοβαρότερης φλεγμονής ή νεκρωτικής αρτηρίτιδας). Σε περίπτωση, δε, που μετά το πέρας της οξείας φλεγμονής η επούλωση για κάποιο λόγο καθυστερεί ή είναι ατελής, ένα στεφανιαίο ανεύρυσμα μπορεί να καταστεί γιγαντιαίο.⁸ Η ενδοθηλια-

κή βλάβη, σε συνδυασμό με τη διαταραγμένη ροή εντός της προσβληθείσας αρτηρίας, ευνοεί τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων οδηγώντας στη δημιουργία θρόμβων.¹²

Μετά τις δυο εβδομάδες παρατηρείται διήθηση από ηωσινόφιλα και CD8 λεμφοκύτταρα, η οποία, σε μικρό ποσοστό ασθενών, διαρκεί μήνες ή και χρόνια. Η συνεχιζόμενη χρόνια φλεγμονή οδηγεί σε αγγειακή ινομυική υπερπλασία που έχει ως αποτέλεσμα τη στένωση του αγγείου.¹³

Επιπλοκές

Η θνητότητα είναι περίπου 0,1%, οφείλεται κατά κανόνα σε καρδιαγγειακές επιπλοκές και το μεγαλύτερο ποσοστό της καταγράφεται μεταξύ 2 -6 εβδομάδες από την έναρξη της νόσου. Στην χρονική αυτή περίοδο συντρέχουν 3 παράγοντες οι οποίοι ευνοούν την εκδήλωση οξέων στεφανιαίων επεισοδίων: η αγγειίτιδα των στεφανιαίων με τη δημιουργία ανευρυσμάτων, η αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων και η υπερπηκτικότητα λόγω της συστηματικής φλεγμονής.¹⁴

Σπάνια, αλλά ιδιαίτερα δραματική επιπλοκή, η οποία εμφανίζεται στην οξεία φάση σε ανευρύσματα που αυξάνονται γρήγορα, είναι η ρήξη του ανευρύσματος που συνοδεύεται από οξεία μυοκαρδιακή ισχαιμία και καρδιακό επιπωματισμό.¹⁵

Κριτήρια διάγνωσης

Προκειμένου να τεθεί η διάγνωση απαιτείται υψηλός βαθμός κλινικής υποψίας, λεπτομερής λήψη ιστορικού και ενδεδειγμένη αντικειμενική εξέταση. Εξαιτίας του ευρέος φάσματος κλινικών εκδηλώσεων που χαρακτηρίζουν τη νόσο, για τη διάγνωση της χρησιμοποιούνται κλινικά διαγνωστικά κριτήρια τα οποία αναθεωρήθηκαν πρόσφατα από την αμερικανική καρδιολογική εταιρεία. Να σημειωθεί ότι τα κριτήρια αυτά είναι δυνατόν να εμφανίζονται διαδοχικά στην πορεία της νόσου.¹⁶

Η διάγνωση της NK βασίζεται στην παρουσία τουλάχιστο 5 ημερών πυρετού και 4 από τα 5 κύριων κλινικών χαρακτηριστικών (πίνακας 1).

Πίνακας 1: Κριτήρια διάγνωσης της ΝΚ

**Πυρετός διάρκειας τουλάχιστον 5 ημερών
Και τουλάχιστον τεσσερα από τα παρακάτω
κριτήρια:**

1. Περιφερικές αλλοιώσεις των άκρων
2. Πολύμορφο εξάνθημα
3. Συμφόρηση των επιπεφυκώτων
4. Αλλοιώσεις των χειλέων και της στοματικής κοιλότητας
5. Οξεία μη πυώδης τραχηλική λεμφαδενίτιδα

Ο πυρετός στη ΝΚ είναι υψηλός, φθάνει τους 39–40 °C και αν δε μεσολαβήσει θεραπεία διαρκεί από 1 έως 3 εβδομάδες.

Οι παλάμες και τα πέλματα εμφανίζουν ερύθημα ή και σκληρό οίδημα το οποίο μερικές φορές είναι επώδυνο. Το σημείο αυτό εμφανίζεται συνήθως στην οξεία φάση της νόσου. Η αποφολίδωση των δακτύλων των άνω και κάτω άκρων συνήθως αρχίζει στην περιούχια περιοχή 2-3 εβδομάδες μετά την έναρξη του πυρετού και μπορεί να επεκταθεί στις παλάμες και τα πέλματα.

Το εξάνθημα της νόσου είναι ερυθματώδες και συνήθως κηλιδοβλατιδώδες και εκτεταμένο. Προσβάλλει κυρίως τον κορμό και τα άκρα και καθίσταται ιδιαίτερα εξεσημασμένο στους βουβώνες όπου και αποφολιδώνεται γρήγορα. Παρόλα αυτά, το εξάνθημα της νόσου μπορεί να εμφανίζει και άλλες μορφές όπως, οστρακιδώδες εξάνθημα, πολύμορφο ερύθημα, ή να είναι μικροφλυκταινώδες.

Η συμφόρηση των επιπεφυκώτων είναι συνήθως αμφοτερόπλευρη, μη παραγωγική και τυπικά εμφανίζεται στην αρχή της νόσου.

Τα χείλη εμφανίζονται ξερά, ερυθρά, με ρωγμές του βλενογόνου, αποφολίδωση και αιμορραγία ενώ, εντός της στοματικής κοιλότητας, ο στοματοφαρυγγικός βλενογόνος εμφανίζεται εξέρυθρος και η γλώσσα ομοιάζει με φράουλα λόγω του έντονα ερυθρού χρώματός της και της υπερτροφίας των γλωσσικών θηλών.

Η τραχηλική λεμφαδενοπάθεια είναι η λιγότερο συχνή εκ των κυριών κλινικών εκδηλώσεων. Όταν απαντάται, είναι συνήθως ετερόπλευρη, με λεμφαδένες τουλάχιστο 1,5 cm περιοριζόμενους στο πρόσθιο τραχηλικό τρίγωνο.

Χαρακτηριστικό επίσης σημείο, το οποίο όμως

δεν περιλαμβάνεται στα κριτήρια διάγνωσης, είναι η εξαιρετική ανησυχία του πάσχοντα, δυσανάλογη με τη φαινομενική βαρύτητα της νόσου, ιδιαίτερα όταν αυτή αφορά βρέφη ή μικρά παιδιά.

Εργαστηριακά ευρήματα

Η πιθανότητα νόσου από νόσο Kawasaki είναι πρακτικά ανύπαρκτη εφόσον η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών (ΤΚΕ) και η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) παραμένουν φυσιολογικές μετά την 7^η μέρα της νόσου. Χαμηλός τίτλος λευκών αιμοσφαιρίων και λεμφοκυτταρικός τύπος καθιστούν επίσης τη διάγνωση εξαιρετικά απίθανη.

Η θρομβοκυττάρωση είναι χαρακτηριστικό εύρημα της νόσου. Παρατηρείται μετά τις 7 ημέρες, μεγιστοποιείται κατά τη διάρκεια της τρίτης εβδομάδας, ενώ η τιμή των αιμοπεταλίων επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα μετά τις 4-6 εβδομάδες από την έναρξη της νόσου. Σπανίως μπορεί να εμφανιστεί θρομβοκυττοπενία τις πρώτες 1-2 εβδομάδες η οποία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για βλάβη των στεφανιαίων αρτηριών.³ Συχνό εύρημα είναι η νορμόχρωμη και νορμοκυτταρική αναιμία που υφίσταται με τη λύση της φλεγμονής, η άνοδος των τρανσαμινασών ή της γ-GT (40-60% των ασθενών) και η υποαλβουμιναιμία. Σπανίως (10% των ασθενών) μπορεί να παρουσιαστεί υπεραλβουμιναιμία. Πυουρία (80% των πασχόντων) είναι επίσης συνήθης.

Καρδιακοί βιοδείκτες όπως το NT-proBNP είναι μεν αυξημένοι σε κάποιους ασθενείς, πιθανώς στα πλαίσια μυοκαρδιακής συμμετοχής, αλλά η ειδικότητά τους στη διάγνωση της ΝΚ είναι μικρή και τα φυσιολογικά όρια στα παιδιά δεν είναι επαρκώς καθορισμένα.¹⁷

Ατελής και άτυπη νόσος Kawasaki

Σε ορισμένες περιπτώσεις, ασθενείς με ΝΚ μπορεί να μην πληρούν το σύνολο των απαραίτητων για τη διάγνωση κριτηρίων. Στις περιπτώσεις αυτές μιλάμε για «ατελή» ΝΚ. Η διάγνωση του ατελούς Kawasaki πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση σε κάθε νήπιο ή μεγαλύτερο παιδί με ανεξήγητο

παρατεινόμενο εμπύρετο, λιγότερα από 4 κλινικά κριτήρια και συμβατά εργαστηριακά ή υπερηχογραφικά κριτήρια³ (εικόνα 1).

Ο όρος «άτυπη νόσος Kawasaki» χρησιμοποιείται συχνά για να δηλώσει την ατελή νόσο. Ωστόσο, πολλές φορές ως άτυπη νόσος χαρακτηρίζεται αυτή που συνδυάζεται με εκδηλώσεις εξαιρετικά σπάνιες στη ΝΚ. Τέτοιες εκδηλώσεις είναι η πάρεση προσωπικού νεύρου, νευροαισθητήρια απώλεια ακοής των υψηλών συχνοτήτων, ηπατομεγαλία με ίκτερο, οξεία μη χολολιθιασική χολοκυστίτιδα. Ακόμα σπανιότερα, η άτυπη ΝΚ συνδυάζεται με οίδημα όρχεος, πνευμονικά οζίδια, πλευριτική συλλογή και αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο³.

Η εκδήλωση της νόσου με συστολική υπόταση και κλινικά σημεία υποάρδευσης (Kawasaki shock syndrome) είναι επίσης σπάνια και εμπίπτει στα πλαίσια της διάγνωσης της άτυπης ΝΚ.¹⁸

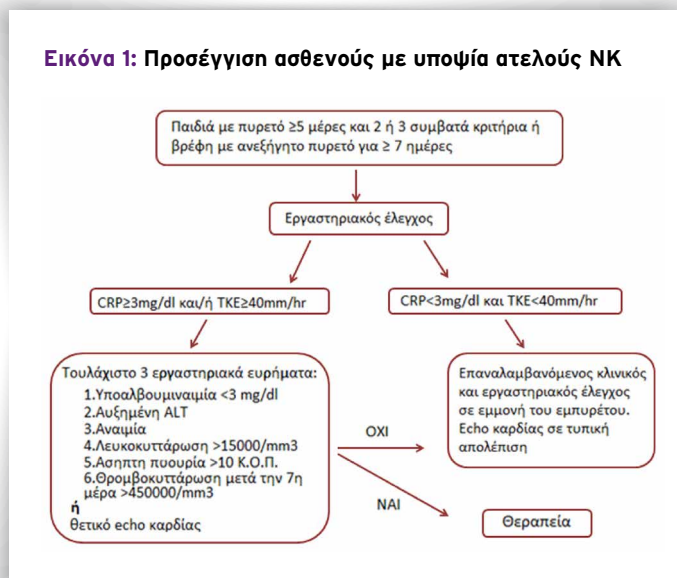
Εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό σύστημα

Αν και το κύριο χαρακτηριστικό της νόσου είναι η οξεία αγγειίτιδα, σε ορισμένες περιπτώσεις προσβάλλεται το περικάρδιο (οδηγώντας σε περικαρδιακή συλλογή), το ενδοκάρδιο (οδηγώντας συνήθως σε βαλβίτιδα και βαλβιδική ανεπάρκεια) και το μυοκάρδιο (μυοκαρδίτιδα και συστολική και διαστολική δυσλειτουργία της καρδιάς).

Κλινικά ευρήματα

Κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της νόσου, ανάλογα με το βαθμό προσβολής του μυοκαρδίου, δυνατόν να διαπιστώνεται υπερδυναμικό προκάρδιο και ταχυκαρδία. Η διαπίστωση καλπασπικού ρυθμού συνήθως αποδίδεται σε διαστολική δυσλειτουργία της κοιλίας λόγω μυοκαρδιακής φλεγμονής. Προϋπάρχοντα αθώα συστολικά φυσήματα μπορεί να επιτείνονται, ενώ σε προσβολή των βαλβίδων είναι δυνατόν να ακούγονται φυσήματα βαλβιδικής ανεπάρκειας τα οποία αφορούν συχνότερα στη μιτροειδή βαλβίδα.³ Η παρουσία ήχου τριβής, ή σημείων επιπωματισμού είναι εξαιρετικά σπάνια ευρήματα αν και, υπερηχογραφικά, μικρού βαθμού περικαρδιακή συλλογή είναι συχνό ευρημα.

Εικόνα 1: Προσέγγιση ασθενούς με υποψία ατελούς ΝΚ



Ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα

Κατά τη διάρκεια της οξείας νόσου, το ΗΚΓ μπορεί να εμφανίζει λειτουργικές διαταραχές του φλεβόκομβου, υπερκοιλιακές αρρυθμίες, επιμήκυνση των διαστημάτων PR και QT, καθώς και μη ειδικές διαταραχές του ST και των κυμάτων T. Σπανίως μπορεί να παρουσιαστούν κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες, σε έδαφος μυοκαρδίτιδας ή ισχαιμίας.¹⁹

Μυοκαρδίτιδα

Η μυοκαρδίτιδα επιπλέκει συχνά τη ΝΚ. Εμφανίζεται νωρίς στην πορεία της νόσου και διαδράμει υποκλινικά ή με ήπια κλινικά, ηλεκτροκαρδιογραφικά ή υπερηχογραφικά ευρήματα. Αποδίδεται κυρίως στο οίδημα εκ της φλεγμονής που συνοδεύει τη νόσο και δε συνοδεύεται από νέκρωση των μυοκαρδιακών κυττάρων, γι αυτό και κατα κανόνα δε συνοδεύεται από άνιχνευση τροπονίνης στον βιοχημικό έλεγχο.²⁰ Η μυοκαρδιακή δυσλειτουργία είναι συνήθως παροδική και ανταποκρίνεται άριστα στη χορήγηση αντιφλεγμονωδών.²¹

Εξαίρεση αποτελεί το σπανιότερο σύνδρομο καταπληξίας της ΝΚ το οποίο εμφανίζεται με συχνότητα περίπου 5% και χαρακτηρίζεται από κυκλοφορική κατέρρευση που απαιτεί χορήγηση υγρών, ινóτροπης και αγγειοσπαστικής αγωγής και νοσηλεία σε περιβάλλον μονάδας εντατικής νοσηλείας.³ Το σύνδρομο καταπληξίας της ΝΚ συνδυάζεται συνήθως με κατακόρυφη αύξηση των δεικτών φλεγμονής και βλάβες των στεφανιαίων αγγείων.²⁰

Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός δεν είναι ξεκαθαρισμένος αν και, εκτός από την προσβολή και δυσλειτουργία του μυοκαρδίου στα πλαίσια μυοκαρδίτιδας ή/και ισχαιμίας, φαίνεται να συμμετέχει και η έκκριση κυττοκινών που έχουν ως αποτέλεσμα την ελάττωση της περιφερικής αγγειακής αντίστασης και την εξαγγείωση πλάσματος στο διάμεσο χώρο, κατά τρόπο παρόμοιο με αυτόν της σηπτικής καταπληξίας.²² Εκτός από την υποστηρικτική αγωγή, για την αντιμετώπιση του συνδρόμου χορηγείται άμεσα και θεραπεία με γ σφαιρίνη.

Ο επιπολασμός της βλάβης των στεφανιαίων αρτηριών σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν θεραπεία είναι περίπου 20% στις 4 εβδομάδες και μειώνεται στο 4% με την έγκαιρη χορήγηση γ σφαιρίνης. Συνήθως η προσβολή αφορά τα εγγύς τμήματα των αγγείων με συχνότερα προσβαλλόμενο αγγείο τον πρόσθιο κατιόντα

Βαλβίδες

Η προσβολή των βαλβίδων στη ΝΚ εμφανίζεται στα πλαίσια πανκαρδίτιδας, συνήθως στην οξεία φάση της νόσου, και είναι ήπια. Συχνότερα προσβάλλεται η μιτροειδής βαλβίδα. Υπολογίζεται ότι περίπου το 25% των ασθενών εμφανίζει κάποιου βαθμού ανεπάρκεια της μιτροειδούς, η οποία όμως υποστρέφει με το πέρασμα της οξείας φάσης. Σπανιότατα η ανεπάρκεια μπορεί να είναι σοβαρή ή να επιμένει και μετά την οξεία φάση και σχετίζεται συνήθως με εμμένουσα ισχαιμία ή σοβαρή φλεγμονή που προκαλεί βλάβη στη βαλβιδική συσκευή.²³ Η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας είναι πολύ σπανιότερη στην οξεία φάση (~1%), σχετιζόμενη κυρίως με διάταση της αορτικής ρίζας (10% των ασθενών). Σχετίζεται επίσης και με διάταση των στεφανιαίων αρτηριών.

Στεφανιαία αγγεία

Ο επιπολασμός της βλάβης των στεφανιαίων αρτηριών σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν θεραπεία είναι περίπου 20% στις 4 εβδομάδες και μειώνεται στο 4% με την έγκαιρη χορήγηση γ σφαιρίνης.²⁴

Συνήθως η προσβολή αφορά τα εγγύς τμήματα των αγγείων και συχνότερα εντοπίζεται στον πρόσθιο κατιόντα, με τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία, το στέλεχος και την περισιωμένη να ακολουθούν με φθίνουσα συχνότητα.³

Φυσική ιστορία των ανευρυσμάτων

Η πλειοψηφία των ασθενών στους οποίους διαπιστώνεται στεφανιαία προσβολή παρουσιάζει απλή διάταση, η οποία χαρακτηρίζεται από μετρήσεις της εσωτερικής διαμέτρου μεγαλύτερες του φυσιολογικού αλλά <3mm σε παιδιά κάτω των 5 ετών ή <4mm σε μεγαλύτερα παιδιά. Η διάταση συνήθως επανέρχεται στο φυσιολογικό εντός 4-8 εβδομάδων.²⁵ Αν και η διάταση των στεφανιαίων αποδίδεται κλασικά σε ήπια αγγειίτιδα, πιστεύεται ότι, σε κάποιους τουλάχιστον ασθενείς, αντικατοπτρίζει αύξηση της στεφανιαίας ροής λόγω της καρδίτιδας της νόσου και όχι προσβολή καθ'αυτό των αγγείων. Παρόμοια συμπεριφορά των στεφανιαίων έχει διαπιστωθεί σε εμπύρετα παιδιά μη πάσχοντα από ΝΚ ή αγγειίτιδα,²⁶ καθώς και σε παιδιά με οξεία ιογενή μυοκαρδίτιδα.²⁷

Σε ασθενείς με διαμέτρους των στεφανιαίων αγγείων που ξεπερνούν τα παραπάνω όρια τίθεται η διάγνωση του ανευρύσματος. Πολλά από τα ανευρύσματα που εξακολουθούν να διαπιστώνονται μετά την πάροδο μηνός από την έναρξη της νόσου μπορεί να επανέλθουν στο φυσιολογικό εντός 5 ετών. Η πιθανότητα υποστροφής φαίνεται να εξαρτάται από το αρχικό μέγεθος του ανευρύσματος: Ανευρύσματα μικρού ή μέτριου μεγέθους συνήθως επανέρχονται στο φυσιολογικό εντός 2 ετών, ενώ γιγάντια ανευρύσματα είναι λιγότερο πιθανό να επανέλθουν και συχνά εξελίσσονται σε στενώσεις των στεφανιαίων.²⁸ Άλλοι παράγοντες που συνδέονται με μικρότερη πιθανότητα υποστροφής του ανευρύσματος είναι η ηλικία του ασθενούς <6 μήνες, καθυστερημένη έναρξη αγωγής (>10η μέρα) καθώς και η μη ανταπόκριση της νόσου στη χορήγηση γ σφαιρίνης.²⁹

Υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος

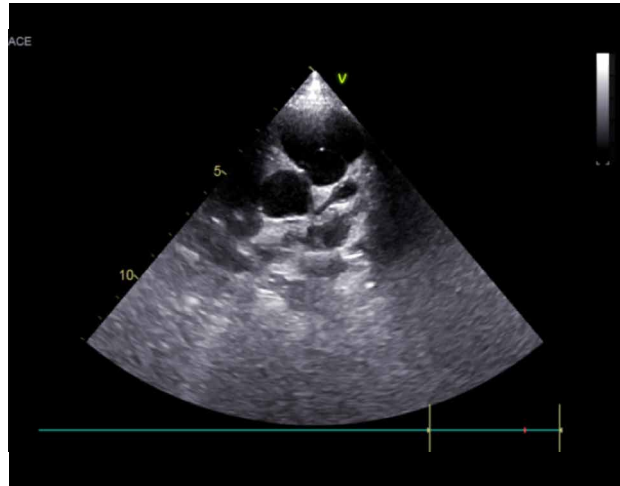
Ο διαθωρακικός υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος στα παιδιά έχει μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα για την ανίχνευση ανωμαλιών στις εγγύς στεφανιαίες αρτηρίες. Ο πρώτος έλεγχος γίνεται συνήθως με το που τίθεται υποψία της διάγνωσης και, εφό-

σον γίνει στην πρώτη εβδομάδα του πυρετού, είναι συνήθως φυσιολογικός. Ωστόσο είναι χρήσιμος ως μέτρο σύγκρισης για τους μετέπειτα ελέγχους.

Η απεικόνιση πρέπει να γίνεται με τον υψηλότερης συχνότητας ηχοβολέα για να επιτυγχάνεται όσο το δυνατόν λεπτομερέστερη απεικόνιση των στεφανιαίων. Οι μετρήσεις περιλαμβάνουν μόνο τον αυλό και γίνονται μακριά από σημεία διακλάδωσης, όπου μπορεί φυσιολογικά να παρατηρείται εστιακή διάταση. Όταν όλο το αγγείο είναι διατεταμένο καλείται εκτατικό.

Διάταση/μικρό ανεύρυσμα ορίζεται η εστιακή αύξηση του μεγέθους του αυλού ο οποίος πάντως παραμένει <4mm ή, σε παιδιά άνω των 5 ετών, δεν ξεπερνά περισσότερο από 1.5 φορά τη διάσταση γειτονικού υγιούς τμήματος.

Ως μέσου μεγέθους ανευρύσματα ορίζονται αυτά με εσωτερική διάμετρο >4mm αλλά ≤8mm ή, προκειμένου για παιδιά άνω των 5 ετών, με εσωτερική διάμετρο από 1.5 έως 4 φορές μεγαλύτερη συγκρινόμενη με το παρακείμενο υγιές αγγείο.



Εικόνα 2: Μέσου μεγέθους σακοειδές ανεύρυσμα (7mm) πρόσθιου κατιόντα σε ασθενή 7 ετών με ΝΚ. Από το αρχείο της παιδοκαρδιολογικής κλινικής του νοσοκομείου παιδών «Η Αγία Σοφία».



Εικόνα 3: Εκτατική αριστερή στεφανιαία αρτηρία με μέσου μεγέθους ανεύρυσμα εγγύς πρόσθιου κατιόντα κλάδου και εκτατική δεξιά στεφανιαία αρτηρία (4mm) σε ασθενή ενός έτους με ΝΚ. Από το αρχείο της παιδοκαρδιολογικής κλινικής του νοσοκομείου παιδών «Η Αγία Σοφία».

Πίνακας 2: Κατάταξη των ανευρυσμάτων με χρήση Z score (σταθερή απόκλιση από τη μέση τιμή)

1. Φυσιολογικό αγγείο: πάντα <2
2. Διάταση : 2 έως <2.5 ή ελάττωση του Z score σε σεριακούς ελέγχους ≥1 εαν στην αρχική μέτρηση το Z score ήταν <2
3. Μικρό ανεύρυσμα: ≥2.5 έως <5
4. Μεσαίου μεγέθους ανεύρυσμα: ≥5 έως <10 και απόλυτο μέγεθος αυλού <8 mm
5. Μεγάλο ή γιγάντιο ανεύρυσμα: ≥10 ή απόλυτο μέγεθος αυλού ≥8 mm

Ως μεγάλου μεγέθους ή γιγάντια ανευρύσματα ορίζονται αυτά με εσωτερική διάμετρο >8 mm ή >4 φορές μεγαλύτερη από το παρακείμενο υγιές αγγείο σε παιδιά μεγαλύτερα των 5 ετών.

Πιο συχνά χρησιμοποιείται η κατάταξη με χρήση του Z score (πίνακας 2).

Αντιμετώπιση

Η αρχική θεραπεία της ΝΚ είναι μία υψηλή δόση (2g/kg σε 10-12 ώρες) γ σφαιρίνης χορηγούμενης ενδοφλεβίως. Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται το νωρίτερο δυνατό και οπωσδήποτε εντός 10 ημερών από την έναρξη της νόσου. Θεραπεία μπορεί να δοθεί και μετά την 10^η μέρα εφόσον εξακολουθούν να διαπιστώνονται εργαστηριακά ευρήματα φλεγμονής ταυτόχρονα με, είτε παρατεινόμενο εμπύρετο, είτε βλάβη των στεφανιαίων αγγείων.³

Η ασπιρίνη χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ΝΚ εδώ και δεκαετίες, αν και δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία ότι ελαττώνει την πιθανότητα ανάπτυξης στεφανιαίων ανευρυσμάτων. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται ταυτόχρονα με τη γ-σφαιρίνη αρχικά σε αντιφλεγμονώδη δόση (80-100 mg/kg/24h σε 4 δόσεις). Μετά από 2 εβδομάδες και εφόσον ο ασθενής είναι απύρετος τουλάχιστο επί 48-72 ώρες, η δόση ελαττώνεται στα 3-5 g/kg/24h (αντιαιμοπεταλιακή δόση). Η ασπιρίνη διακόπτεται εντελώς στις 6-8 εβδομάδες από την έναρξη της νόσου εφόσον ο ασθενής δεν παρουσιάζει βλάβες των στεφανιαίων και τα αιμοπετάλια έχουν επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα. Εφόσον εξακολουθεί να διαπιστώνεται στεφανιαία παθολογία η ασπιρίνη συνεχίζεται επ' αόριστο.³

Αντίσταση στη γ σφαιρίνη

Ως έλλειψη ανταπόκρισης στη θεραπεία ορίζεται η εμφάνιση πυρετού πέραν των 36-48 ωρών από τη χορήγηση γ σφαιρίνης, αφορά το 10-20% των ασθενών και αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση στεφανιαίων ανευρυσμάτων.^{16, 30} Το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα για την αντιμετώπιση της κατάστασης αυτής αποτελεί αντικείμενο συζήτησης. Κλασικά αντιμετωπίζεται με χορήγηση δεύτερης δόσης γ σφαιρίνης σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή.

Άλλα φάρμακα τα οποία μπορεί να χρησιμοποιηθούν είναι η νφλιξιμάμπη (μονοκλωνικό αντίσωμα

έναντι TNF – α), το ανανκίρα (ανταγωνιστής της IL-1), η κυκλοσπορίνη (αναστολέας καλσινευρίνης), η κυκλοφωσφαμίδη, ενώ από κάποιους προτείνεται και η χρήση των στατινών.³¹ Οι ασθενείς που παραμένουν ανθεκτικοί στη θεραπεία με την παραπάνω αγωγή μπορεί να υποβληθούν σε πλασμαφαίρεση.

Πρόσθετη θεραπεία

Οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίου ανευρύσματος πιθανώς να ωφελούνται από πρώιμη χορήγηση επιπλέον αντιφλεγμονώδους θεραπείας. Πρόκειται συνήθως για ασθενείς που εμφανίζουν διάταση στεφανιαίου αγγείου ήδη από το πρώτο υπερηχοκαρδιογράφημα, καθώς και ασθενείς κάτω των 6 μηνών. Από τα φάρμακα που αναφέρθηκαν μεγαλύτερη εμπειρία υπάρχει με τα κορτικοστεροειδή, για τα οποία μελέτες δείχνουν ότι πρώιμη χορήγηση συνδυάζεται με ελάττωση της επίπτωσης στεφανιαίων ανευρυσμάτων.^{32, 33}

Αντιαιμοπεταλιακή - αντιθρομβωτική αγωγή

Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της αγωγής στη ΝΚ. Το είδος και η διάρκεια της εξαρτάται από το μέγεθος του ανευρύσματος και την παρουσία ή όχι θρόμβου. Για μικρά ανευρύσματα αρκεί η μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη. Στα μεσαίου μεγέθους ανευρύσματα ή σε γιγάντια ανευρύσματα που μειώθηκαν σε μέγεθος μπορεί να προστεθεί κλοπιδογρέλη. Για μεγάλα και γιγάντια ανευρύσματα προτιμάται η ταυτόχρονη χορήγηση ασπιρίνης και βαρφαρίνης με διατήρηση του INR μεταξύ 2-3. Αντιπηκτική αγωγή μπορεί να χρειαστεί και σε επιμήκη ανευρύσματα μικρότερης διαμέτρου τα οποία φαίνεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης σε σχέση με μικρότερου μήκους ανευρύσματα ίδιας διαμέτρου. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. Στα παιδιά δεν υπάρχουν ακόμα δεδομένα για τη χορήγηση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών.³

Από τα ενδοφλεβίως χορηγούμενα αντιαιμοπεταλιακά κάποιες φορές χρησιμοποιείται η αμπσιξιμάμπη, κυρίως για να εμποδίσει την επέκταση μικρών μη αποφρακτικών τοιχωματικών θρόμβων. Η αμπσιξιμάμπη, σύμφωνα με κάποιες μικρές μη τυχαίοποιημένες μελέτες, επιπλέον των αντιαιμοπεταλιακών της ιδιοτήτων, πιθανώς να αυξάνει τις

πιθανότητες υποστροφής των στεφανιαίων ανευρύσμάτων.³⁴⁻³⁶

Προκειμένου για θρόμβους που αποφράσουν ή απειλούν τη βατότητα του αγγείου επιχειρείται, είτε οξεία λύση του θρόμβου με θρομβόλυση με ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA), είτε, σε μεγαλύτερα παιδιά, καθετηριασμός και αποκατάσταση της βατότητας του αγγείου με μηχανικά μέσα. Σε αυτούς τους ασθενείς, οι οποίοι θεωρούνται ως εξαιρετικά υψηλού κινδύνου για επαναθρόμβωση των στεφανιαίων, χορηγείται για περιορισμένο χρονικό διάστημα τριπλή αγωγή με ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη και βαρφαρίνη.³

κότερο παράγοντα που συνδέεται με την πιθανότητα ανάπτυξης οξείας θρόμβωσης ή στενωτικής βλάβης. Υψηλότερο κίνδυνο για εκδήλωση στεφανιαίων συμβαμάτων διατρέχουν οι ασθενείς με μεγάλα ανευρύσματα που προσβάλλουν και τα 2 στεφανιαία δίκτυα της καρδιάς,⁴⁰ με υπολόγιζόμενο ποσοστό ασθενών που παραμένουν ελεύθεροι κλινικώς έκδηλης νόσου στα 30 έτη από τη νόσηση περίπου στο 35%.³⁸

Δεν υπάρχουν οδηγίες για την αντιμετώπιση ενηλίκων που παρουσιάζουν ισχαιμία του μυοκαρδίου ως αποτέλεσμα παλαιάς νόσησης από ΝΚ. Ο καθετηριαστής που αναλαμβάνει την αντιμετώπιση

Η ύπαρξη ανευρύσματος, ακόμα και γιγαντιαίου, δεν προκαλεί συνήθως συμπτώματα, παρά μόνο αν επιπλακεί με μυοκαρδιακή ισχαιμία ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Το μέγεθος του ανευρύσματος αποτελεί το βασικότερο παράγοντα που συνδέεται με την πιθανότητα ανάπτυξης οξείας θρόμβωσης ή στενωτικής βλάβης

Αντιμετώπιση απώτερων επιπλοκών

Η ύπαρξη ανευρύσματος, ακόμα και γιγαντιαίου, δεν προκαλεί συνήθως συμπτώματα, παρά μόνο αν επιπλακεί με μυοκαρδιακή ισχαιμία ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η πλειοψηφία των εμφραγμάτων συμβαίνει συνήθως εντός του πρώτου χρόνου από την εκδήλωση της ΝΚ, αλλά αιφνίδιος θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή σπηθαγικά ενοχλήματα μπορεί να εμφανιστούν χρόνια μετά την οξεία νόσηση σε ασθενείς με ανευρύσματα και στενώσεις των στεφανιαίων και, πλέον, πολλά από τα στεφανιαία επεισόδια σε νεαρούς ενήλικες αποδίδονται σε νόσηση από ΝΚ που διέλαθε στην παιδική ηλικία.³⁷

Σε αντίθεση με την παθογένεση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων σε ενήλικους, η αθηρωμάτωση δεν φαίνεται να συμμετέχει υπολογίσιμα στις χρόνιες παθολογοανατομικές αλλοιώσεις του στεφανιαίου δικτύου μετά από ΝΚ.³⁸ Κύριοι μηχανισμοί είναι η οξεία ή προοδευτική θρόμβωση ενός ανευρύσματος καθώς και η χρόνια ινομυϊκή υπερπλασία που οδηγεί σε κριτική στένωση του αγγείου. Μετά τα 10 χρόνια σημαντική συμβολή στην εξέλιξη των βλαβών φαίνεται να έχει και η εναπόθεση ασβεστίου.³⁹

Το μέγεθος του ανευρύσματος αποτελεί το βασί-

νεαρού ενήλικα με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο οφείλει να είναι ευαισθητοποιημένος προκειμένου να αναγνωρίσει εάν οι βλάβες του στεφανιαίου δικτύου οφείλονται σε παλαιά ΝΚ. Στην περίπτωση αυτή χαρακτηριστικά απεικονίζονται εγγύς ανευρύσματα των στεφανιαίων αρτηριών, συχνά με εκτεταμένη αποσιπτανωση. Άλλο, σπανιότερο εύρημα, είναι η απεικόνιση εκτατικών στεφανιαίων αγγείων.⁴¹ Εάν επιχειρηθεί επαναγγείωση θεωρείται αναγκαία η διενέργεια ενδοστεφανιαίου υπερηχογραφήματος (IVUS) προκειμένου να εκτιμηθεί σωστά το εύρος της ενδοπρόθεσης που πρέπει να τοποθετηθεί. Πρόσφατα στη βιβλιογραφία αναφέρθηκε η χρήση επικαλυμμένης ενδοπρόθεσης με σκοπό να αποκλειστεί από την κυκλοφορία μεγάλο μερικώς θρομβωμένο ανεύρωμα στον πρόσθιο καπόντα.⁴²

Σε περίπτωση σταθερής νόσου, εξαιτίας της βαρειάς ασβέστωσης των στενωμένων βλαβών, απαιτείται συνήθως η χρήση περιστροφικού αθηροτόμου, καθώς τυχόν προσπάθεια διάνοιξης με μπαλόνι και άσκηση υψηλών πιέσεων μπορεί να οδηγήσει σε δημιουργία νεοανευρύσματος.⁴³

Σε αρκετές περιπτώσεις ασυμπτωματικών νέων χωρίς αναμνηστικό εμφράγμα του μυοκαρδίου

ανευρίσκεται στον έλεγχο πλήρως αποφραγμένη μία ή και δύο επικάρδιες αρτηρίες. Πρόκειται συνήθως για ασθενείς που νόσησαν από ΝΚ σε πολύ μικρή ηλικία που φαίνεται να ευνοεί τη δημιουργία παράπλευρου δικτύου.⁴⁴ Οι ασθενείς αυτοί αντιμετωπίζονται συντηρητικά με ασπιρίνη και στατίνη ενώ η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής δεν έχει θέση.³⁸

Χειρουργική θεραπεία ανευρυσμάτων

Η επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης σε ασθενείς με ΝΚ, έχει τις ίδιες ενδείξεις με την κλασική αθηροκληρωτική νόσο.³⁸ Ως μόσχευμα χρησιμοποιείται η έσω μαστική αρτηρία η οποία, σε αντίθεση με μοσχεύματα από σαφηνή φλέβα, παρακολουθεί την ανάπτυξη του παιδιού το οποίο υφίσταται την επέμβαση.⁴⁵

Πρόσφατα αναφέρθηκε ότι σε ασθενείς με πολλαπλά ανευρύσματα στεφανιαίων που υποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη του πρόσθιου κατιόντα, μπορεί, υπό προϋποθέσεις, να επιχειρηθεί χειρουργική ανακατασκευή και σμίκρυνση των ανευρυσμάτων, με σκοπό η ροή εντός αυτών να καταστεί από τυρβώδης σφυγμική και να μειωθεί η πιθανότητα δημιουργίας θρόμβου. Εάν επιτευχθούν ταχύτητες εντός του ανακατασκευασθέντος αγγείου ≥ 15 cm/sec και μετρηθεί στεφανιαία εφεδρεία ≥ 2.0 υπάρχει η δυνατότητα διακοπής της αντιπηκτικής αγωγής.⁴⁵

Χρόνια παρακολούθηση - Εκτίμηση μυοκαρδιακής ισχαιμίας

Η ισχαιμία στη ΝΚ οφείλεται σε στένωσεις, σε βραδεία ροή λόγω μεγάλου ανευρύσματος ή εκτασίας των αγγείων, ή σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με αγγειόσπασμο.⁴⁶ Κλινικά ο ασθενής μπορεί να εμφανίζει σπληνάγχη ή δύσπνοια κοπώσεως, ή να είναι ασυμπτωματικός. Γι' αυτό οι ασθενείς με ΝΚ που εμφάνισαν κάποιου βαθμού βλάβη των στεφανιαίων αρτηριών πέραν της απλής διάτασης χρήζουν, εκτός από τακτική παρακολούθηση με κλινική εξέταση, ΗΚΓ και υπέρηχο καρδιάς, έλεγχο για προκλητή ισχαιμία σε μεσοδιαστήματα που καθορίζονται από τη βαρύτητα της νόσου. Επί θετικού αρχικού ελέγχου, ή τυπικής κλινικής εικόνας, ο ασθενής χρήζει στεφανιογραφικού ελέγχου.³

Για την εκτίμηση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας υπάρχει διαθέσιμη μια πληθώρα εξετάσεων. Για την επιλογή της κατάλληλης μεθόδου λαμβάνεται υπόψη η ηλικία του ασθενούς, η διαθεσιμότητα και η εμπειρία σε κάθε κέντρο. Προτιμώνται εξετάσεις που διενεργούνται με την κατά το δυνατό μικρότερη δόση ακτινοβολίας ενώ, αν υπάρχει επιλογή, προτιμάται η κόπωση του ασθενούς με άσκηση και όχι φαρμακευτικά.

Κλασική δοκιμασία κόπωσης

Είναι μέθοδος ευρέως διαθέσιμη, φθηνή, με την οποία υπάρχει εκτεταμένη εμπειρία κυρίως σε μεγαλύτερους ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Ειδικά για ασθενείς με ΝΚ, όμως, η δοκιμασία κόπωσης ως αποκλειστική μέθοδος για την ανίχνευση αναστρέψιμης ισχαιμίας δεν θεωρείται επαρκής.³

Σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου

Είναι μέθοδος με την οποία υπάρχει σημαντική εμπειρία. Παρατηρείται ωστόσο υψηλός αριθμός ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, ενώ επιπλέον επιβαρύνει τον ασθενή με ακτινοβολία.³

Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET scan)

Εξαιτίας της ικανότητας της να ανιχνεύει τις μεταβολές στη στεφανιαία εφεδρεία θεωρείται αξιόπιστη μέθοδος εκτίμησης για ιχαιμία του μυοκαρδίου.⁴⁷ Μειονεκτήματά της είναι η ακτινοβολία, η μικρή εμπειρία και το υψηλό κόστος.

Υπερηχοκαρδιογραφία κοπώσεως

Προτιμάται η φαρμακευτική κόπωση με δοβουταμίνη λόγω της αδυναμίας συνεργασίας των μικρών παιδιών κατά την άσκηση και της τάχιστα επανόδου της καρδιακής συχνότητας στο φυσιολογικό μετά τη διακοπή της.⁴⁸ Σε έμπειρα χέρια η ευαισθησία της μεθόδου σε παιδιά με ιστορικό ΝΚ είναι 90% με ειδικότητα 100%.⁴⁹

Αξονική αγγειογραφία

Η αξονική αγγειογραφία απεικονίζει τρισδιάστατα το στεφανιαίο δίκτυο ενώ χρησιμοποιείται και στην αναίμακτη εκτίμηση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης. Σοβαρό μειονέκτημα που περιορίζει τη χρήση της είναι η ακτινοβολία, καθώς και το ότι για τη διενέργειά της απαιτείται στα παιδιά διενέργεια αναισθησίας.

Μαγνητική τομογραφία καρδιάς

Προσφέρεται για την εκτίμηση της καρδιακής ανατομίας και λειτουργικότητας ενώ υπάρχει και η δυνατότητα εκτίμησης της αιμάτωσης του μυοκαρδίου μετά από κόπωση. Σε αντίθεση με την αξονική αγγειογραφία, δεν ακτινοβολεί τον ασθενή. Απαιτεί τη διενέργεια αναισθησίας. Η εμπειρία σε ασθενείς με ΝΚ είναι ακόμα περιορισμένη.³

Επεμβατική στεφανιογραφία με μέτρηση FFR

Είναι η μέθοδος αναφοράς. Είναι όμως αιματηρή μέθοδος και επιβαρύνει τον ασθενή με ακτινοβολία. Στα παιδιά απαιτεί τη διενέργεια αναισθησίας.

Η συχνότητα διενέργειας του ελέγχου εξαρτάται από τη βαρύτητα των βλαβών κατά την οξεία νόσηση και την εξέλιξή τους στη συνέχεια. Εκτός από το μέγεθος, για την εκτίμηση της βαρύτητας της προσβολής λαμβάνονται υπόψη και επιπλέον παράγοντες που αφορούν, μεταξύ άλλων, το μήκος, τον αριθμό και την εντόπιση των ανευρυσμάτων, το

ιστορικό θρόμβωσης και εμφράγματος του μυοκαρδίου, καθώς και την κατάσταση του αγγειακού τοιχώματος (πίνακας 3).

Πίνακας 3: Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης μυοκαρδιακής ισχαιμίας

Μεγάλο μέγεθος του ανευρύσματος
Άπω εντόπιση του ανευρύσματος
Μεγάλος αριθμός ανευρυσμάτων
Παρουσία ενδοαυλικών ανωμαλιών
Προσβολή του αγγειακού τοιχώματος (ασβέστωση ή ινομυϊκή υπερπλασία)
Λειτουργική δυσλειτουργία (αγγειόσπασμος, ελαττωμένη εφεδρεία ροής)
Απουσία ή μικρός αριθμός παράπλευρων αγγείων
Ιστορικό επαναγγείωσης
Ιστορικό στεφανιαίας θρόμβωσης
Ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου
Συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Πίνακας 4: Μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών με βάση τη βαρύτητα της προσβολής των στεφανιαίων. Ο βασικός έλεγχος περιλαμβάνει κλινική εξέταση, ΗΚΓ και υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο. Ο έλεγχος για ισχαιμία συνήθως περιλαμβάνει σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου, υπερηχοκαρδιογραφία κοπώσεως, ή απεικόνιση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης με μαγνητική τομογραφία ανάλογα με τη διαθεσιμότητα κάθε μεθόδου. Οι μέθοδοι αυτοί υπερτερούν στην ανίχνευση προκλητής ισχαιμίας του μυοκαρδίου σε σχέση με την απλή δοκιμασία κόπωσης.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΒΑΣΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ	ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΓΙΑ ΠΡΟΚΛΗΤΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ
1: Χωρίς βλάβη	Δεν απαιτείται μετά τις 4-8 εβδομάδες	Όχι
2: Διάταση	Κάθε 2-5 έτη αν επιμένει	Όχι
3.1: Μικρό ανεύρυσμα παραμένον	Αρχικά στους 6 μήνες και μετά ετήσια	Κάθε 2-3 έτη
3.2: Μικρό ανεύρυσμα υποστραφέν πλήρως ή μέχρις απλής διάτασης	Κάθε 1-3 έτη	Κάθε 3-5 έτη
4.1: Μεσαίο ανεύρυσμα παραμένον	Αρχικά στους 3, 6 και 12 μήνες και ύστερα ετήσια	Κάθε 1-3 έτη
4.2 Μεσαίο ανεύρυσμα υποστραφέν σε μικρό ανεύρυσμα	Ετήσιος έλεγχος	Κάθε 2-3 έτη
4.3: Μεσαίο ανεύρυσμα υποστραφέν πλήρως ή μέχρις απλής διάτασης	Κάθε 1-2 έτη	Κάθε 2-4 έτη
5.1 Μεγάλο / γιγάντιο ανεύρυσμα παραμένον	Κάθε 3 μήνες για το πρώτο έτος και ύστερα κάθε 3-6 μήνες	Κάθε 6-12 μήνες
5.2: Μεγάλο / γιγάντιο ανεύρυσμα υποστραφέν σε μεσαίο ανεύρυσμα	Κάθε 6-12 μήνες	Ετήσιος έλεγχος
5.3: Μεγάλο / γιγάντιο ανεύρυσμα υποστραφέν σε μικρό ανεύρυσμα	Κάθε 6-12 μήνες	Κάθε 1-2 έτη
5.4: Μεγάλο / γιγάντιο ανεύρυσμα υποστραφέν πλήρως ή μέχρις απλής διάτασης	Κάθε 1-2 έτη	Κάθε 2-3 έτη

Πρακτικά, οι ασθενείς που κατά τη διάρκεια της νόσωσης δεν εμφάνισαν βλάβες των στεφανιαίων αρτηριών, καθώς και αυτοί που εμφάνισαν απλή διάταση η οποία επανήλθε στις 4-8 εβδομάδες, δεν χρήζουν μακροχρόνιας παρακολούθησης. Οι υπόλοιποι ασθενείς παρακολουθούνται με μεσοδιαστήματα που κυμαίνονται από τους 3 μήνες, για τα γιγάντια ανευρύσματα, μέχρι τα 5 έτη για παραμένονσα διάταση (πίνακας 4).

Φυσική δραστηριότητα

Με βάση την μέχρι τώρα εμπειρία, ο επιθετικός περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας δεν φαίνεται να βελτιώνει την πρόγνωση ενώ, και η ικανότητα προς άσκηση φαίνεται να παραμένει εντός των φυσιολογικών πλαισίων ακόμα και σε ασθενείς που εμφανίζουν αναστρέψιμη ισχαιμία.^{3,50} Υπό αυτό το πρίσμα, η φυσική δραστηριότητα στους περισσότερους ασθενείς είναι επιθυμητή στα πλαίσια που καθορίζονται από την αγωγή που χορηγείται (πχ αντιπηκτικά) και την ένταση της άσκησης στην οποία εμφανίζεται μυοκαρδιακή ισχαιμία.⁵¹ Ειδικά στους ασθενείς με παραμένοντα ανευρύσματα, συνιστάται προληπτικά η αποφυγή μεγάλης έντασης ανταγωνιστικών σπορ, ακόμα και σε απουσία αναστρέψιμης ισχαιμίας κατά την κόπωση.⁵²

Συμπέρασμα

Παρόλο που το αίτιο της ΝΚ δεν έχει αποσαφηνιστεί, είναι σαφές ότι η έγκαιρη διάγνωση και έναρξη θεραπείας αποτελεί την αποτελεσματικότερη ιατρική παρέμβαση προκειμένου να περιοριστεί η προσβολή των στεφανιαίων αρτηριών. Με την πάροδο του χρόνου και την ενηλικίωση των ασθενών, καθίσταται σημαντικός ο ρόλος του καρδιολόγου, ο οποίος καλείται μέσω τακτικής και εξατομικευμένης παρακολούθησης και προσαρμογής της αγωγής και της φυσικής δραστηριότητας, να προλάβει ή να αντιμετωπίσει τις μακροχρόνιες επιπλοκές της νόσου, εξασφαλίζοντας με τον τρόπο αυτό μια κατά το δυνατόν φυσιολογική ζωή στα νέα αυτά άτομα.

Ευχαριστίες: Ευχαριστώ θερμά τον διευθυντή της παιδοκαρδιολογικής κλινικής του νοσοκομείου παιδων «Η Αγία Σοφία» κ. Ευάγγελο Καρανάσιο για την

παραχώρηση των υπερηχοκαρδιογραφικών εικόπων που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση.

Βιβλιογραφία

1. Kawasaki T, Singh S. Kawasaki disease - the journey over 50 years: 1967-2017. *International journal of rheumatic diseases*. 2018;21:7-9
2. Lin MT, Wu MH. The global epidemiology of kawasaki disease: Review and future perspectives. *Global cardiology science & practice*. 2017;2017:e201720
3. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, Baker AL, Jackson MA, Takahashi M, Shah PB, Kobayashi T, Wu MH, Saji TT, Pahl E. Diagnosis, treatment, and long-term management of kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the american heart association. *Circulation*. 2017;135:e927-e999
4. Holman RC, Christensen KY, Belay ED, Steiner CA, Effler PV, Miyamura J, Forbes S, Schonberger LB, Melish M. Racial/ethnic differences in the incidence of kawasaki syndrome among children in hawaii. *Hawaii medical journal*. 2010;69:194-197
5. Zhang X, Sun J, Zhai S, Yang S. Kawasaki disease in two sets of monozygotic twins: Is the etiology genetic or environmental? *Pakistan journal of medical sciences*. 2013;29:227-230
6. Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, Hara N, Kobayashi M, Nagai M, Yanagawa H, Kawasaki T. Kawasaki disease in families. *Pediatrics*. 1989;84:666-669
7. Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease in parents and children. *Acta Paediatr*. 2003;92:694-697
8. Zhu FH, Ang JY. The clinical diagnosis and management of kawasaki disease: A review and update. *Current infectious disease reports*. 2016;18:32
9. Turnier JL, Anderson MS, Heizer HR, Jone PN, Glode MP, Dominguez SR. Concurrent respiratory viruses and kawasaki disease. *Pediatrics*. 2015;136:e609-614
10. Yeung RS. Kawasaki disease: Update on pathogenesis. *Current opinion in rheumatology*. 2010;22:551-560
11. Shimizu C, Jain S, Davila S, Hibberd ML, Lin KO, Molkara D, Frazer JR, Sun S, Baker AL, Newburger JW, Rowley AH, Shulman ST, Burgner D, Breunis WB, Kuijpers TW, Wright VJ, Levin M, Eleftherohorinou H, Coin L, Popper SJ, Relman DA, Fury W, Lin C, Mellis S, Tremoulet AH, Burns JC. Transforming growth factor-beta signaling pathway in patients with kawasaki disease. *Circulation*. *Cardiovascular*

- genetics. 2011;4:16-25
12. Ohkubo T, Fukazawa R, Ikegami E, Ogawa S. Reduced shear stress and disturbed flow may lead to coronary aneurysm and thrombus formations. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2007;49:1-7
 13. Sundel RP. Kawasaki disease. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2015;41:63-73, viii
 14. Burns JC, Glode MP, Clarke SH, Wiggins J, Jr., Hathaway WE. Coagulopathy and platelet activation in kawasaki syndrome: Identification of patients at high risk for development of coronary artery aneurysms. *The Journal of pediatrics*. 1984;105:206-211
 15. Miyamoto T, Ikeda K, Ishii Y, Kobayashi T. Rupture of a coronary artery aneurysm in kawasaki disease: A rare case and review of the literature for the past 15 years. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2014;147:e67-69
 16. Dietz SM, van Stijn D, Burgner D, Levin M, Kuipers IM, Hutten BA, Kuijpers TW. Dissecting kawasaki disease: A state-of-the-art review. *European journal of pediatrics*. 2017;176:995-1009
 17. Lin KH, Chang SS, Yu CW, Lin SC, Liu SC, Chao HY, Lee MT, Wu JY, Lee CC. Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of kawasaki disease: A systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2015;5:e006703
 18. Taddio A, Rossi ED, Monasta L, Pastore S, Tomasini A, Lepore L, Bronzetti G, Marrani E, Mottolese BD, Simonini G, Cimaz R, Ventura A. Describing kawasaki shock syndrome: Results from a retrospective study and literature review. *Clinical rheumatology*. 2017;36:223-228
 19. Sumitomo N, Karasawa K, Taniguchi K, Ichikawa R, Fukuhara J, Abe O, Miyashita M, Kanamaru H, Ayusawa M, Harada K. Association of sinus node dysfunction, atrioventricular node conduction abnormality and ventricular arrhythmia in patients with kawasaki disease and coronary involvement. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2008;72:274-280
 20. Dionne A, Dahdah N. Myocarditis and kawasaki disease. *International journal of rheumatic diseases*. 2018;21:45-49
 21. Harada M, Yokouchi Y, Oharaseki T, Matsui K, Tobayama H, Tanaka N, Akimoto K, Takahashi K, Kishiro M, Shimizu T. Histopathological characteristics of myocarditis in acute-phase kawasaki disease. *Histopathology*. 2012;61:1156-1167
 22. Natterer J, Perez MH, Di Bernardo S. Capillary leak leading to shock in kawasaki disease without myocardial dysfunction. *Cardiology in the young*. 2012;22:349-352
 23. Mishima A, Asano M, Saito T, Yamamoto S, Ukai T, Yoshitomi H, Mastumoto K, Manabe T. Mitral regurgitation caused by ruptured chordae tendineae in kawasaki disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1996;111:895-896
 24. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, Colan SD, Duffy CE, Fulton DR, Glode MP, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute kawasaki syndrome. *The New England journal of medicine*. 1991;324:1633-1639
 25. Dallaire F, Fournier A, Breton J, Nguyen TD, Spigelblatt L, Dahdah N. Marked variations in serial coronary artery diameter measures in kawasaki disease: A new indicator of coronary involvement. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2012;25:859-865
 26. Muniz JC, Dummer K, Gauvreau K, Colan SD, Fulton DR, Newburger JW. Coronary artery dimensions in febrile children without kawasaki disease. *Circulation. Cardiovascular imaging*. 2013;6:239-244
 27. Rached-D'Astous S, Boukas I, Fournier A, Raboisson MJ, Dahdah N. Coronary artery dilatation in viral myocarditis mimics coronary artery findings in kawasaki disease. *Pediatric cardiology*. 2016;37:1148-1152
 28. Nakano H, Ueda K, Saito A, Nojima K. Repeated quantitative angiograms in coronary arterial aneurysm in kawasaki disease. *The American journal of cardiology*. 1985;56:846-851
 29. Tang Y, Yan W, Sun L, Xu Q, Ding Y, Lv H. Coronary artery aneurysm regression after kawasaki disease and associated risk factors: A 3-year follow-up study in east china. *Clinical rheumatology*. 2018
 30. Hwang JY, Lee KY, Rhim JW, Youn YS, Oh JH, Han JW, Lee JS, Burgner D. Assessment of intravenous immunoglobulin non-responders in kawasaki disease. *Archives of disease in childhood*. 2011;96:1088-1090
 31. Tremoulet AH. Adjunctive therapies in kawasaki disease. *International journal of rheumatic diseases*. 2018;21:76-79
 32. Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, Kato T, Hara T, Hamaoka K, Ogawa S, Miura M, Nomura Y, Fuse S, Ichida F, Seki M, Fukazawa R, Ogawa C, Furuno K, Tokunaga H, Takatsuki S, Hara S, Morikawa A. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe kawasaki disease (raise study): A randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2012;379:1613-1620
 33. Chen S, Dong Y, Yin Y, Krucoff MW. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in kawasaki disease: A

- meta-analysis. *Heart*. 2013;99:76-82
34. Bachlava E, Loukopoulou S, Karanasios E, Chrousos G, Michos A. Management of coronary artery aneurysms using abciximab in children with kawasaki disease. *International journal of cardiology*. 2016;220:65-69
 35. McCandless RT, Minich LL, Tani LY, Williams RV. Does abciximab promote coronary artery remodeling in patients with kawasaki disease? *The American journal of cardiology*. 2010;105:1625-1628
 36. Williams RV, Wilke VM, Tani LY, Minich LL. Does abciximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from kawasaki disease? *Pediatrics*. 2002;109:E4
 37. Daniels LB, Tjajadi MS, Walford HH, Jimenez-Fernandez S, Trofimenko V, Fick DB, Jr., Phan HA, Linz PE, Nayak K, Kahn AM, Burns JC, Gordon JB. Prevalence of kawasaki disease in young adults with suspected myocardial ischemia. *Circulation*. 2012;125:2447-2453
 38. Gordon JB, Burns JC. Management of sequelae of kawasaki disease in adults. *Global cardiology science & practice*. 2017;2017:e201731
 39. Kahn AM, Budoff MJ, Daniels LB, Oyamada J, Gordon JB, Burns JC. Usefulness of calcium scoring as a screening examination in patients with a history of kawasaki disease. *The American journal of cardiology*. 2017;119:967-971
 40. Tsuda E, Hamaoka K, Suzuki H, Sakazaki H, Murakami Y, Nakagawa M, Takasugi H, Yoshibayashi M. A survey of the 3-decade outcome for patients with giant aneurysms caused by kawasaki disease. *American heart journal*. 2014;167:249-258
 41. Vijayvergiya R, Bhattad S, Varma S, Singhal M, Gordon J, Singh S. Presentation of missed childhood kawasaki disease in adults: Experience from a tertiary care center in north india. *International journal of rheumatic diseases*. 2017;20:1023-1027
 42. Di Mario C, Kilic ID, Yeh JS, Pighi M, Serdoz R, Gatzoulis MA, Dimopoulos K. Exclusion of a giant aneurysm post-kawasaki disease with novel polyurethane covered stents. *International journal of cardiology*. 2015;184:664-666
 43. Tsuda E, Miyazaki S, Yamada O, Takamuro M, Takekawa T, Echigo S. Percutaneous transluminal coronary rotational atherectomy for localized stenosis caused by kawasaki disease. *Pediatric cardiology*. 2006;27:447-453
 44. Onouchi Z, Hamaoka K, Kamiya Y, Hayashi S, Ohmochi Y, Sakata K, Shiraishi I, Hayano T, Fukumochi H. Transformation of coronary artery aneurysm to obstructive lesion and the role of collateral vessels in myocardial perfusion in patients with kawasaki disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;21:158-162
 45. Ochi M. Review: Surgical treatment of giant coronary aneurysms in pediatric patients with kawasaki disease. *General thoracic and cardiovascular surgery*. 2018;66:121-129
 46. Furuyama H, Odagawa Y, Katoh C, Iwado Y, Ito Y, Noriyasu K, Mabuchi M, Yoshinaga K, Kuge Y, Kobayashi K, Tamaki N. Altered myocardial flow reserve and endothelial function late after kawasaki disease. *The Journal of pediatrics*. 2003;142:149-154
 47. Furuyama H, Odagawa Y, Katoh C, Iwado Y, Yoshinaga K, Ito Y, Noriyasu K, Mabuchi M, Kuge Y, Kobayashi K, Tamaki N. Assessment of coronary function in children with a history of kawasaki disease using (15)o-water positron emission tomography. *Circulation*. 2002;105:2878-2884
 48. Noto N, Kamiyama H, Karasawa K, Ayusawa M, Sumitomo N, Okada T, Takahashi S. Long-term prognostic impact of dobutamine stress echocardiography in patients with kawasaki disease and coronary artery lesions: A 15-year follow-up study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63:337-344
 49. Noto N, Ayusawa M, Karasawa K, Yamaguchi H, Sumitomo N, Okada T, Harada K. Dobutamine stress echocardiography for detection of coronary artery stenosis in children with kawasaki disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;27:1251-1256
 50. Rhodes J, Hijazi ZM, Marx GR, Fulton DR. Aerobic exercise function of patients with persistent coronary artery aneurysms secondary to kawasaki disease. *Pediatric cardiology*. 1996;17:226-230
 51. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, Parekh RS, Steinberger J. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: A scientific statement from the american heart association expert panel on population and prevention science; the councils on cardiovascular disease in the young, epidemiology and prevention, nutrition, physical activity and metabolism, high blood pressure research, cardiovascular nursing, and the kidney in heart disease; and the interdisciplinary working group on quality of care and outcomes research: Endorsed by the american academy of pediatrics. *Circulation*. 2006;114:2710-2738
 52. Thompson PD, Myerburg RJ, Levine BD, Udelson JE, Kovacs RJ. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task force 8: Coronary artery disease: A scientific statement from the american heart association and american college of cardiology. *Circulation*. 2015;132:e310-314

Kawasaki disease: The cardiologist's point of view

Konstantinos Tsaknakis MD

Department of Paediatric Cardiology, Aghia Sophia Children's Hospital, Athens, Greece

Kawasaki disease is currently the leading cause of juvenile acquired heart disease in the developed world. It is not uncommon for its sequelae to manifest well in the adult life of infected children. This review emphasizes the main points concerning diagnosis, treatment and long term cardiological follow up of Kawasaki disease patients.

Keywords: Kawasaki disease, coronary aneurysm