

## Άρθρο Ανασκόπησης

# Νόσος Kawasaki: Ανασκόπηση για μια Ενδιαφέρουσα Πάθηση με Διαχρονική Απειλή

ΣΤΑΥΡΟΣ ΚΑΚΟΥΡΟΣ<sup>1</sup>, ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΚΟΥΡΟΣ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Α Καρδιολογικό Τμήμα Γενικό Νοσοκομείο Μελισσίων «ΑΜΑΛΙΑ ΦΛΕΜΙΓΚ»,

<sup>2</sup>Division of Cardiovascular Medicine, University of Massachusetts Medical School

Λέξεις ευρετηρίου:  
**Νόσος Kawasaki,**  
**σύνδρομο Kawasaki,**  
**βλεννοδερματικό**  
**λεμφαδενικό**  
**σύνδρομο, αγγειίτις,**  
**ανεύρυσμα.**

Ημερ. παραλαβής  
 εργασίας:  
 5 Φεβρουαρίου 2013  
 Ημερ. αποδοχής:  
 4 Μαρτίου 2013

Διεύθυνση  
 Επικοινωνίας:  
 Κάκουρος Σταύρος

Παρίση 26,  
 154 51, Νέο Ψυχικό,  
 Αθήνα  
 e-mail: [kakst@otenet.gr](mailto:kakst@otenet.gr)

**Η** νόσος Kawasaki (νόσος Κ), είναι μία οξεία αυτοπεριοριζόμενη αγγειίτιδα αγνώστου αιτιολογίας που εμφανίζεται κυρίως σε μικρά παιδιά. Περιγράφηκε για πρώτη φορά στην Ιαπωνία το 1967 από τον Tomisaku Kawasaki και σήμερα η νόσος εμφανίζεται είτε υπό ενδημική είτε υπό ευρύτερη επιδημική μορφή, στην Ασία, την Αμερική και την Ευρώπη.

Η νόσος Κ χαρακτηρίζεται από πυρετό, αμφοτερόπλευρη μη εξιδρωματική επιπεφυκίτιδα, ερύθημα των χειλέων και του στοματικού βλεννογόνου, τραχηλική λεμφαδενοπάθεια, οίδημα και ερυθρότητα των άκρων με απολέπιση παλαμών και πελμάτων και κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα.

Ανευρύσματα των στεφανιαίων αγγείων εμφανίζονται σε ποσοστό 15-25% των παιδιών χωρίς θεραπεία και μπορεί να οδηγήσουν σε έμφραγμα μυοκαρδίου και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Στις ανεπτυγμένες χώρες, η νόσος Κ έχει επισκιαστεί το ρευματικό πυρετό και αποτελεί την κύρια αιτία επίκτητης καρδιοπάθειας στα παιδιά. Η θεραπεία της νόσου Κ στην οξεία φάση στοχεύει στην ελάττωση της φλεγμονής και την πρόληψη της θρόμβωσης των στεφανιαίων αγγείων, ενώ η μακρόχρονη θεραπεία σε άτομα που ανέπτυξαν ανευρύσματα, στοχεύει στην πρόληψη εμφάνισης ισχαιμίας και εμφράγματος.

## Ιστορική αναδρομή

Ο γιατρός Tomisaku Kawasaki γεννήθηκε το 1925 και απεφοίτησε από το Πανεπιστήμιο «Chiba University Medical School» στην Ιαπωνία. Μετά την εξειδίκευσή του στην Παιδιατρική και σχετική υπηρεσία του στο «Red Cross Hospital in Hiroo» στο Τόκιο, έγινε διευθυντής της Κλινικής και παρέμεινε εκεί για 40 χρόνια. Τον Ιανουάριο 1961 ο παιδίατρος Tomisaku Kawasaki παρουσίασε υπό μορφή ενδιαφέροντος περιστατικού στο τμήμα του, την πρώτη περίπτωση της νόσου που αργότερα πήρε το όνομά του. Ένα αγόρι 4 χρόνων εισήχθη στο Νοσοκομείο με υψηλό πυρετό. Εκτός από τον πυρετό παρουσιάστηκαν κατά σειράν τα παρακάτω σημεία: αμφοτερόπλευρο οίδημα επιπεφυκότα, ερυθρότητα χειλέων, μοροειδής γλώσσα, τραχηλική λεμφαδενοπάθεια, πολύμορφο εξάνθημα, ερυθρότητα και απολέπιση παλαμών και πελμάτων. Ο εργαστηριακός έλεγχος απεκάλυψε αύξηση λευκοκυττάρων, αύξηση CRP και ΤΚΕ, αναιμία, ελαφρό αιμολυτικό ίκτερο με άμεση Coombs θετική. Ο πυρετός διήρκεσε δύο εβδομάδες και το άρρωστο παιδί αιφνιδίως ανέκαμψε κλινικά. Η οστρακιά απεκλείσθη από αρνητική καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος και μη ανταπόκριση στην πενικιλίνη.

Ακολούθησαν νοσηλείες στο τμήμα του γιατρού Kawasaki άλλων 6 περι-

στατικών με παρόμοια κλινική εικόνα και πορεία. Τον Οκτώβριο 1962, παρουσίασε στο «61st Chiba General meeting of the Japan Pediatric Society», υπό μορφή ανακοίνωσης, τα 7 περιστατικά με το περίεργο νόσημα που είχαν, με τίτλο «Non scarlet fever syndrome with desquamation». Το 1967 έκανε την πρώτη του δημοσίευση στο Japanese Journal of Allergy.<sup>1</sup> Δύο χρόνια αργότερα, το Δεκέμβριο 1969, κατά τη διάρκεια του «59ου Εθνικού Παιδιατρικού συνεδρίου» στο Nagasaki, έγινε ειδικό συμπόσιο με θέμα το περίεργο αυτό νέο νόσημα που φερόταν μέχρι τότε υπό τον τίτλο «Acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome» και που στο συμπόσιο αυτό προς τιμή του ερευνητού ονομάστηκε «Νόσος Kawasaki». Το 1974, μαζεύοντας και άλλα παρόμοια περιστατικά που αντιμετώπισε μέχρι τότε, έκανε τη δεύτερη του δημοσίευση: «Acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome in young children with unique digital desquamation: clinical observation of 50 cases».<sup>2</sup> Ακολούθησαν αρκετές δημοσιεύσεις στη διεθνή βιβλιογραφία, που έδωσαν την ευκαιρία να ενημερωθεί όλος ο ιατρικός κόσμος για τη νέα αυτή νόσο.<sup>3-5</sup>

### Επιδημιολογικά δεδομένα

Η νόσος Κ έχει διαγνωσθεί σε όλο τον κόσμο, αλλά είναι πιο συχνή στον Ασιατικό πληθυσμό, κυρίως Ιαπωνία και Κορέα. Στην Ιαπωνία πάνω από 10.000 νέα περιστατικά διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο. Η αναφερόμενη ετήσια επίπτωση στη χώρα αυτή, είναι περίπου 180 περιπτώσεις ανά 100.000 παιδιά, ηλικίας μέχρι 5 ετών. Η επίπτωση αυτή είναι μεγαλύτερη από ότι στην Αμερική όπου είναι 30 περιπτώσεις ανά 100.000 παιδιά, και από την αντίστοιχη στην Ευρώπη που είναι περίπου 5 περιπτώσεις ανά 100.000 παιδιά.<sup>6,7</sup> Η διαφορά αυτή στην επίπτωση, ενισχύει την άποψη ότι γενετικοί και περιβαλλοντολογικοί παράγοντες συμμετέχουν στην παθογένεια της νόσου. Η νόσος Κ έχει εποχιακή κατανομή, εμφανιζόμενη πιο συχνά το Χειμώνα και την αρχή της Άνοιξης.<sup>8</sup>

Η πάθηση αφορά κυρίως παιδιά ηλικίας μικρότερης των 5 ετών (85% των πασχόντων παιδιών), με ελάττωση της επίπτωσης στα άκρα του ηλικιακού φάσματος από 6 μηνών μέχρι 5 ετών και με τη μεγαλύτερη επίπτωση (peak), στην ηλικία των δύο ετών. Τα αγόρια προσβάλλονται πιο πολύ από τα κορίτσια με μια αναλογία 1,5/1. Σπανιότερα η νόσος εμφανίζεται σε εφήβους και ενήλικες.<sup>9,10</sup> Στη χώρα μας κατά τη χρονική περίοδο 2004-2011, νοσηλεύθηκαν στο Νοσοκομείο Παιδών «Αγία Σοφία», 49 παιδιά (27

αγόρια, 22 κορίτσια) με νόσο Κ. Η μέση ηλικία των παιδιών ήταν 2,14 χρόνια.<sup>11</sup> Ο μέσος χρόνος έναρξης της θεραπείας ήταν 6,5 ημέρες από την έναρξη της νόσου και η πλειοψηφία των ασθενών ανταποκρίθηκε καλά σε μία έγχυση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης (IVIG). Ανωμαλίες στα στεφανιαία αγγεία διαπιστώθηκαν ηχοκαρδιογραφικά (ΗΧΚ) σε 17/49 ασθενείς. Οι περισσότεροι (15/17) είχαν παροδική διάταση στεφανιαίων που υποχώρησε περί την 8η εβδομάδα από την έναρξη της νόσου, ενώ 2 ασθενείς παρόλη την έγκαιρη θεραπεία ανέπτυξαν ανευρύσματα στα στεφανιαία αγγεία που χρειάστηκε να υποβληθούν αργότερα σε εγχείρηση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.

### Αιτιολογία και παθογένεια

Η νόσος Κ παραμένει ακόμα και σήμερα μια αιτιολογική νόσος και αποτελεί την κύρια αιτία επίκτητης καρδιοπάθειας σε παιδιά σε ανεπτυγμένες χώρες. Η νόσος Κ, ή σύνδρομο Κ, είναι μια οξεία νεκρωτική αγγειίτις που προσβάλλει συνήθως μεσαίου μεγέθους αγγεία, με απειλητική για τη ζωή προσβολή των στεφανιαίων αγγείων. Η βλάβη των στεφανιαίων αγγείων αποτελεί την πιο σοβαρή επιπλοκή της νόσου, αλλά έχει αναφερθεί συστηματική φλεγμονή και σε άλλα περιφερικά αγγεία, όπως στη λαγόνιο, τη μεσεντέριο και τη μηριαία αρτηρία, όπως επίσης και σε άλλα όργανα, μυοκάρδιο, ήπαρ, πνεύμονες και νεφρά.<sup>12</sup>

Παρόλο που έχουν διατυπωθεί διάφορες απόψεις για την παθογένεια της νόσου Κ, η ακριβής αιτία της παραμένει αδιευκρίνιστη. Σύμφωνα με τις σύγχρονες απόψεις, πιθανολογείται ανοσολογικός μηχανισμός. Η σπανιότητα εμφάνισης της νόσου τους πρώτους μήνες της ζωής είναι ενδεικτική παθητικής προστασίας του παιδιού από μητρικά αντισώματα. Παρόλα αυτά, κάποια επιδημιολογικά ευρήματα και η κλινική πορεία της νόσου, πιθανολογούν τη συμμετοχή λοιμώδους παράγοντα στην πυροδότησή της.<sup>13</sup> Κλινικές, επιδημιολογικές και παθολογοανατομικές μελέτες που έγιναν μέσα στη δεκαετία 1970-1980, οδήγησαν στην υπόθεση ότι η αιτία ήταν κάποιος λοιμώδης παράγοντας με υποψία για διάφορα βακτήρια, Rickettsia, Coronavirus, και ακόμα αντιγόνα από μύκητες. Η εποχιακή έξαρση, οι επιδημίες σε εθνικό επίπεδο και η φύση της νόσου να αυτοπεριορίζεται, ευνοούν την πιθανότητα λοιμογόνου πυροδότησης.<sup>14</sup> Πιθανότατα υπάρχει και γενετική προδιάθεση. Στοιχείο γενετικής προδιάθεσης αποτελεί η αυξημένη πιθανότητα νόσησης του δεύτερου διδύμου

όταν πάσχει το πρώτο. Επιπλέον, παιδιά, ασθενείς από πάσχοντες γονείς, είναι επιρρεπή για εκδήλωση πιο επιθετικής μορφής της νόσου, με μεγαλύτερη πιθανότητα καρδιαγγειακών επιπλοκών.<sup>15</sup> Το θέμα βρίσκεται ακόμα υπό έρευνα. Προς τα παρόν, ίσως επικρατούσα άποψη είναι ότι πρόκειται για αρχική πυροδότηση από λοιμογόνο αίτιο με υπεραντιγονική δραστηριότητα που οδηγεί σε μαζική διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος και ανάπτυξη της νόσου σε παιδιά με γενετική προδιάθεση.<sup>16</sup>

### Κλινική πορεία της νόσου K

Η κλινική πορεία της νόσου K χαρακτηρίζεται από 4 διακριτά στάδια: Οξύ εμπύρετο στάδιο, υποξύ στάδιο, στάδιο ύφεσης και χρόνιο στάδιο. Το οξύ εμπύρετο στάδιο (οξεία φάση) χαρακτηρίζεται από υψηλό πυρετό, συνήθως υψηλότερο από 39° C, ίσως μέχρι 40° C, και από στοιχεία οξείας φλεγμονής. Κατά τη διάρκεια του σταδίου αυτού που διαρκεί 1-3 εβδομάδες χωρίς θεραπεία, εμφανίζονται και τα κλινικά γνωρίσματα της νόσου K. Κατά το στάδιο αυτό εμφανίζεται φλεβοκομβική ταχυκαρδία και καρδιαστικός ρυθμός σε ποσοστό > 80% των ασθενών. Τα ευρήματα αυτά συνδέονται με παροδική καρδιακή ανεπάρκεια, υπόταση, αρρυθμίες, ακόμα και shock και αντανακλούν υποκείμενη μυοκαρδίτιδα.<sup>17</sup>

Όταν ο πυρετός και τα άλλα σημεία της νόσου αρχίσουν να υποχωρούν, τότε αρχίζει το υποξύ στάδιο. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου που διαρκεί 2-4 εβδομάδες, σχηματίζονται τα ανευρύσματα και το παιδί έχει το μεγαλύτερο κίνδυνο για αιφνίδιο θάνατο λόγω στεφανιαίας αγγειίτιδας, σε συνδυασμό με τον πολύ αυξημένο αριθμό των αιμοπεταλίων και τη συνυπάρχουσα υπερπηκτική κατάσταση. Το στάδιο της ύφεσης αρχίζει κατά την 6η - 8η εβδομάδα περίπου, όταν όλα τα σημεία της νόσου έχουν υποχωρήσει και συνεχίζει μέχρι που να υποχωρήσουν όλα τα προκληθέντα κατά την οξεία φάση φαινόμενα. Το χρόνιο στάδιο περιλαμβάνει τη διαχρονική διαχείριση του πάσχοντος παιδιού στο οποίο αναπτύχθηκαν ανωμαλίες στα στεφανιαία αγγεία κατά την οξεία φάση της νόσου.<sup>18</sup>

### Καρδιαγγειακές βλάβες

Η νόσος K αποτελεί μια γενικευμένη συστηματική αγγειίτιδα, στην πλειονότητα όμως των περιπτώσεων τα στεφανιαία αγγεία αποτελούν το πιο συχνό υπόστρωμα για προσβολή. Μια εβδομάδα περίπου μετά την έναρξη της νόσου, παρατηρείται οίδημα του εν-

δοθηλίου, διήθηση από ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα και λεμφοκύτταρα, παραγωγή ινοβλαστών και αποδόμηση της ελαστικής μεμβράνης. Το τοίχωμα του αγγείου αποδομείται, αδυνατίζει και διατείνεται προοδευτικά (remodelling), σχηματίζοντας συχνά ανευρύσματα. Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ανευρύσματος αποτελούν το άρρεν φύλο, ηλικία μικρότερη του ενός έτους ή μεγαλύτερη των 5 ετών, ανθεκτικός πυρετός που επιμένει παρά τη θεραπεία, αναιμία, υπολευκωματιναιμία και υψηλή τιμή CRP.<sup>19</sup>

Η νόσος K, αποτελεί την κύρια αιτία ισχαιμικής καρδιοπάθειας στα παιδιά. Σε ασθενείς χωρίς θεραπεία, εμφανίζονται ανευρύσματα στα στεφανιαία αγγεία σε ποσοστό 15-25%, ένα ποσοστό που κατέρχεται στο 3-5% μετά από θεραπεία. Σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να επέλθει διάταση και ρήξη του αγγείου ή στένωση και θρόμβωση αυτού με αποτέλεσμα έμφραγμα και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.<sup>20</sup>

Τα ανευρύσματα των στεφανιαίων αγγείων μπορεί να αναπτυχθούν μέσα στις πρώτες 6-8 εβδομάδες από την έναρξη της νόσου και ένα μήνα αργότερα, μετά την ανάπτυξή τους αρχίζουν να υποχωρούν, έτσι ώστε μέσα σε 5 χρόνια τα μισά επανέρχονται στο φυσιολογικό μέγεθος. Ένα ποσοστό 5% των ασθενών αναπτύσσουν αποφρακτικές βλάβες στα στεφανιαία αγγεία μέσα στα επόμενα 15 χρόνια, αλλά από τα ανευρύσματα που είναι μεγάλα εξ αρχής με διάμετρο >6 mm, ποσοστό 50% θα αναπτύξουν σοβαρού βαθμού στένωση μέσα στο ίδιο διάστημα.<sup>21</sup>

Όταν το στεφανιαίο αγγείο φαίνεται μεγαλύτερο από το φυσιολογικό (x1,5 φορές), χωρίς τμηματική ανευρυσματική διάταση, τότε χαρακτηρίζεται ως εκτατικό αγγείο. Σύμφωνα με τις Αμερικάνικες οδηγίες, τα ανευρύσματα ταξινομούνται σαν μικρά όταν έχουν εσωτερική διάμετρο <5 mm, σαν μεσαία όταν έχουν εσωτερική διάμετρο 5-8 mm και σαν γιγαντιαία όταν έχουν εσωτερική διάμετρο >8 mm (Εικόνα 1).<sup>22</sup>

Τα περισσότερα ανευρύσματα βρίσκονται στο εγγύς τμήμα των στεφανιαίων αγγείων. Με συχνότητα προοδευτικά ελαττούμενη, οι πιο κοινές θέσεις εντόπισης των ανευρυσμάτων είναι το εγγύς τμήμα του πρόσθιου κατιόντα κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας και το εγγύς τμήμα της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας, ακολουθούμενα από το κύριο στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας και το άπω περιφερικό τμήμα της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας.<sup>23</sup>

Η στένωση στεφανιαίας αρτηρίας συνήθως εντοπίζεται στην είσοδο ή την έξοδο ανευρύσματος. Η στεφανιαία αγγειογραφία που είναι απαραίτητη για



**Εικόνα 1.** α) Απεικόνιση ενός φυσιολογικού αγγείου. β) Διάταση του αγγείου, γ) Ανευρυσματική διάταση του αγγείου.

τους υποψήφιους για εγχείρηση ασθενείς, παρέχει πιο λεπτομερείς πληροφορίες για την ανατομία του αγγείου παρά το ΗΧΚΓ. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μπορεί να οδηγήσει σε υποκλινική αγγειίτιδα που να επιμένει για αρκετά χρόνια μετά την υποχώρηση της οξείας φάσης της νόσου Κ, ακόμα και σε ασθενείς χωρίς ορατές βλάβες στα στεφανιαία αγγεία. Η μακρόχρονη έκβαση των ασθενών που ανέκαμψαν από τη νόσο Κ χωρίς ανάπτυξη ανευρύσματος θεωρείται πολύ καλή.<sup>24</sup> Μακρόχρονη καρδιολογική παρακολούθηση χρειάζεται για ασθενείς που ανέπτυξαν ανευρύσματα, σύμφωνα με τη διαστρωμάτωση κινδύνου που αναφέρεται παρακάτω.

Τα ανευρύσματα ταξινομούνται σαν σακοειδή (sacular) αν οι δύο διάμετροί τους, οριζόντια και κάθετη, είναι περίπου ίσες ή ατρακτοειδή (fusiform) όταν υπάρχει μια συμμετρική διάταση στο μέσον του ανευρύσματος με προοδευτική σμίκρυνσή της στα άκρα. Συνήθως, 50-70% των ανευρυσμάτων στα στεφανιαία αγγεία υποχωρούν αυτόματα μέσα σε 1-2 χρόνια από την έναρξη της νόσου. Τα μικρά ανευρύσματα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να υποχωρήσουν σε σχέση με τα μεγάλα. Τα ατρακτοειδή ανευρύσματα έχουν μεγαλύτερη τάση υποχώρησης από τα σακοειδή, όπως επίσης και τα εντοπιζόμενα περιφερικά έχουν μεγαλύτερη τάση υποχώρησης από τα κεντρικώς ευρισκόμενα ανευρύσματα.<sup>25</sup>

Το έμφραγμα μυοκαρδίου, που μπορεί να προέλθει είτε από θρόμβωση είτε από στένωση στην περιοχή του ανευρύσματος, αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου από νόσο Κ. Ο κίνδυνος του εμφράγματος είναι μεγαλύτερος τον πρώτο χρόνο από την έναρξη της νόσου. Ανευρύσματα μπορεί να σχηματισθούν και σε περιφερικά αγγεία ακόμα και αρκετά χρόνια μετά την οξεία αρχική προσβολή. Οι Chrissoheris και συν.<sup>26</sup> βρήκαν ότι τα ανευρύσματα των στεφανιαίων αρτηριών έχουν παθολογική ταχύτητα ροής, παθολογικό flow reserve, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε πρόκληση ισχαιμίας ακόμα και απουσία αποφρακτικής βλάβης.

Οι καρδιαγγειακές εκδηλώσεις που αναπτύσσονται κατά το οξύ στάδιο της νόσου Κ αποτελούν και τον πιο ισχυρό προγνωστικό δείκτη νοσηρότητας και θνητότητας της νόσου. Τα γιγαντιαία ανευρύσματα προκαλούν τελικά στεφανιαία σύνδρομα, σε ηλικία νεαρότερη από την κλασικά αναμενόμενη λόγω αθηροσκλήρωσης. Στη νόσο Κ, η ασβέστωση περιορίζεται σε περιοχή προϋπάρχοντος ανευρύσματος, ενώ στην αθηροσκλήρωση δεν συμπίπτει πάντοτε με παρουσία ανευρύσματος. Επιπλέον βλάβες οφειλόμενες σε αθηροσκλήρωση είναι διάχυτες, ενώ στο σύνδρομο Κ συνήθως είναι εντοπισμένες και αντανακλούν το βαθμό και την έκταση της αγγειίτιδας.<sup>27</sup>

### Κλινική διάγνωση

Η κλινική διάγνωση της νόσου Κ στηρίζεται κυρίως στον αποκλεισμό άλλων παθήσεων και την παρουσία πυρετού για τουλάχιστον 5 ημέρες. Στη συνέχεια αναζητείται η ύπαρξη τουλάχιστον 4 από τα 5 κύρια κλινικά γνωρίσματα της νόσου, όπως τα περιέγραψε ο ίδιος ο Kawasaki (πίνακας 1).<sup>27</sup>

Στα νεαρά παιδιά η διάγνωση αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό γιατρό μια και η πορεία της νόσου συχνά είναι ατελής και δύσκολα αναγνωρίσιμη, με αποτέλεσμα καθυστέρηση και της θεραπείας και αύξηση του κινδύνου από τα στεφανιαία αγγεία. Παρόλο που τα κλινικά γνωρίσματα αποτελούν κριτήρια

**Πίνακας 1.** Κλινικά διαγνωστικά κριτήρια νόσου Kawasaki.

- Πυρετός διάρκειας τουλάχιστον 5 ημερών και τουλάχιστον 4 από τα παρακάτω 5 κλινικά γνωρίσματα
- Πολύμορφο δερματικό εξάνθημα (όχι πετέχειες ή φυσαλλιδώδεις βλάβες)
- Αμφοτερόπλευρη μη εξιδρωματική επιπεφυκίτις
- Ερυθθμα στα χείλη και τη στοματική κοιλότητα
- Ερυθθμα και οίδημα των άκρων με μεμβρανώδη απολέπιση των δακτύλων
- Τραχηλική λεμφαδενοπάθεια, συνήθως μονόπλευρη (με αδένα >1.5 εκ)

για τη διάγνωση, σε ορισμένους ασθενείς δεν υπάρχουν όλα ταυτοχρόνως. Γι αυτό χρειάζεται προσεκτική παρακολούθηση για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.<sup>28</sup>

### Άτυπη εμφάνιση της νόσου K

Σύμφωνα με το American Heart Association και το American Academy of Pediatrics, ως «άτυπη νόσος Kawasaki» ορίζεται η πάθηση που προσβάλλει ένα παιδί και χαρακτηρίζεται από υψηλό πυρετό και συμπτώματα και σημεία που προοιωνίζουν την εκδήλωση της νόσου K αλλά δεν συμπεριλαμβάνονται στα κλινικά κριτήρια της νόσου K, όπως είναι το οξύ κοιλιακό άλγος, συμπτώματα από τους πνεύμονες ή το γαστρεντερικό και άλλα. Αρθρίτις και αρθραλγίες αποτελούν επίσης συχνές εκδηλώσεις που εμφανίζονται μέσα στην πρώτη εβδομάδα της νόσου και έχουν τάση να αφορούν αρκετές αρθρώσεις.<sup>29</sup>

Η ορολογία ατελής εμφάνιση νόσου K αναφέρεται σε ασθενείς που δεν πληρούν τα κλασικά κριτήρια της νόσου, αλλά εμφανίζουν πυρετό για 5 ημέρες τουλάχιστον που δεν μπορεί να αποδοθεί κάπου αλλού και τουλάχιστον δύο από τις τυπικές κλινικές εκδηλώσεις της νόσου μαζί με ανευρύσματα στεφανιαίων αρτηριών στο ΗΧΚΓ. Η ατελής νόσος είναι πιο συχνή στα νεογνά παρά στα μεγαλύτερα παιδιά και παρόλο που η διάγνωση δεν είναι απόλυτη, τα εργαστηριακά ευρήματα είναι παρόμοια με αυτά της κλασικής νόσου. Το ΗΧΚΓ μπορεί να είναι χρήσιμο στην εκτίμηση αυτών των παιδιών και τη λήψη απόφασης για θεραπεία.<sup>30</sup>

Ο πρωτογενής στόχος των παιδιατρών είναι να αναγνωρίσουν έγκαιρα τη νόσο και να αρχίσουν εξίσου έγκαιρα τη θεραπεία, τόσο στις τυπικές όσο και στις άτυπες και ατελείς μορφές της νόσου μια και στη νόσο K το μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη ανευρυσμάτων έχουν οι άτυπες και ατελείς μορφές, όπου συνήθως καθυστερεί η διάγνωση και η θεραπεία.<sup>31</sup>

Οι ασθενείς με ατελή μορφή της νόσου K δεν έχουν μόνο προσβολή των στεφανιαίων αγγείων, αλλά μπορεί να παρουσιάσουν και άλλες καρδιακές βλάβες όπως μυοκαρδίτιδα, με διάταση και δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, διαταραχές αγωγής, επινεμίσεις που είναι ανεξάρτητες από παρουσία ή όχι ανευρυσμάτων. Ένα ενδιαφέρον κλινικό σύμπτωμα αναγνώρισης της νόσου K, είναι η αυξημένη ευερεθιστότητα της πλειοψηφίας των πασχόντων παιδιών η οποία σχετίζεται κυρίως με άσηπτο μηνιγγίτιδα που είναι ασυνήθης σε άλλα εμπύρετα νοσήματα που

πρέπει να αποκλεισθούν σε κλινική βάση και με κατάλληλες καλλιέργειες και ορολογικές εξετάσεις.<sup>32</sup>

Διαφορική διάγνωση θα γίνει από άλλα νοσήματα που έχουν παρόμοια γνωρίσματα και αυτή δεν περιορίζεται μόνο σε ιογενείς λοιμώξεις όπως ιλαρά, οστρακιά, αλλά και σε σύνδρομο τοξικού shock, αντίδραση υπερευαισθησίας, σύνδρομο Stevens-Johnson, Rocky Mountain spotted fever και ρευματοειδή αρθρίτιδα των εφήβων (Πίνακας 2).<sup>33</sup>

### Εργαστηριακή διάγνωση

#### Εργαστηριακά ευρήματα

Τα εργαστηριακά ευρήματα που παρατηρούνται στη νόσο K είναι λευκοκυττάρωση με περίπου τα μισά από τα πάσχοντα παιδιά να έχουν αριθμό λευκών >15,000/mm<sup>3</sup> με πολυμορφοκυττάρωση. Υψηλή ταχύτητα καθίζησης και υψηλή CRP διαπιστώνεται σχεδόν στο 100% των πασχόντων παιδιών στην οξεία φάση. Η θρομβοκυττάρωση αποτελεί εργαστηριακό εύρημα της υποξείας φάσης της νόσου, έτσι ώστε, ενώ είναι πολύ χαρακτηριστικό της νόσου, σπάνια ανευρίσκεται, αφού αναζητείται στην πρώτη εβδομάδα της οξείας φάσης. Άλλα λιγότερο συχνά ανευρισκόμενα εργαστηριακά ευρήματα είναι ήπια προς μέτρια αύξηση τρανσαμινασών και αναιμία.<sup>33</sup>

Το Ηχοκαρδιογράφημα (ΗΧΚΓ) χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά για διάγνωση της νόσου K και συγκεκριμένα βλάβης στα στεφανιαία αγγεία το 1977.<sup>34</sup> Είναι μια αναίμακτη τεχνική που γίνεται εύκολα και γρήγορα και στο κρεβάτι του ασθενούς. Είναι μια τεχνική με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στην αποκάλυψη ανωμαλιών στο στέλεχος, το εγγύς τμήμα του προσθίου κατιόντα και τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία. Το διδιάστατο ΗΧΚΓ αποτελεί πολύ-

#### Πίνακας 2. Διαφορική διάγνωση νόσου Kawasaki

|   |
|---|
| Ιογενείς λοιμώξεις (ιλαρά, λοιμώξεις από αδενοϊούς, εντεροϊούς, ιός Ebstein Barr) |
| Οστρακιά  |
| Σταφυλοκοκκική λοίμωξη δέρματος (scalded skin syndrome)                           |
| Σύνδρομο τοξικού shock  |
| Βακτηριακή τραχηλική λεμφαδενοπάθεια  |
| Αντίδραση υπερευαισθησίας σε φάρμακο  |
| Σύνδρομο Stevens-Johnson  |
| Ιδιοπαθής αρθρίτις των εφήβων   |
| Πυρετός βραχωδών ορέων: Rocky mountain spotted fever (λοίμωξη από ρικέτιες)       |
| Λεπτοσπείρωση   |
| Αντίδραση υπερευαισθησίας σε υδράργυρο  |

τιμο εργαλείο για τη διάγνωση όχι μόνο των ανευρυσμάτων στα στεφανιαία αγγεία, αλλά και άλλων ανωμαλιών από καρδιακή προσβολή, όπως μυοκαρδίτις, περικαρδίτις, βαλβιδική ανεπάρκεια. Με το κλασικό ΗΧΚΓ μπορεί να διαγνωσθούν και ανευρύσματα σε άλλα αγγεία εκτός των στεφανιαίων αρτηριών. Το ΗΧΚΓ είναι η τεχνική επιλογής όχι μόνο για τη διάγνωση αλλά και για τη διαχρονική παρακολούθηση των ανευρυσμάτων.<sup>35</sup> Το ΗΧΚΓ, αποτελεί την τεχνική που επιλέγεται πρώτη για τη γρήγορη διάγνωση και τελευταία για τη διαχρονική παρακολούθηση των ασθενών, ιδιαίτερα αυτών με ανευρύσματα. Η αξιοπιστία βέβαια της τεχνικής αυτής στηρίζεται κατά πολύ στην ικανότητα και εμπειρία του εξεταστού.

Για την αναζήτηση σημείων νόσου Κ με το ΗΧΚΓ, χρησιμοποιούνται στα παιδιά μορφομετατροπείς υψηλής συχνότητας (high-frequency transducers). Στους ενήλικες υπάρχουν περιορισμοί στην ΗΧΚΓκή εξέταση λόγω δυσκολίας απεικόνισης των στεφανιαίων αγγείων.<sup>36</sup>

Η αξονική τομογραφία (CT), παρέχει ευκρινή απεικόνιση των στεφανιαίων ανευρυσμάτων και τυχόν ασβεστώσεων, αλλά δεν δείχνει τόσο καθαρά τις στενωτικές βλάβες. Εκεί που υπερτερεί έναντι του ΗΧΚΓ είναι στην απεικόνιση των ανευρυσμάτων σε περιφερικά τμήματα των στεφανιαίων αγγείων. Όσον αφορά στην εντόπιση των εγγύς βλαβών και οι δύο τεχνικές έχουν υψηλή ευαισθησία. Συνδυασμός και των δύο τεχνικών προσφέρει μια πλήρη εικόνα για τα στεφανιαία αγγεία.<sup>37</sup>

Η πολυτομική αξονική τομογραφία, βρέθηκε ότι έχει πολύ καλή συσχέτιση με τη στεφανιαία αγγειογραφία όσον αφορά στη διαπίστωση του αριθμού, του μεγέθους και της εντόπισης των ανευρυσμάτων. Λόγω του αναίμακτου χαρακτήρα και της υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας της τεχνικής αυτής στην αποκάλυψη ανωμαλιών στο εγγύς τμήμα των στεφανιαίων αγγείων, θεωρείται εξαιρετική διαγνωστική τεχνική για την αποκάλυψη διάτασης αγγείου στην οξεία φάση και για τη διαχρονική παρακολούθηση των καρδιαγγειακών ανωμαλιών.<sup>38</sup> Η CT γενικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν εξέταση πρώτης γραμμής για τη διάγνωση και τη διαχρονική παρακολούθηση των ανευρυσμάτων, με το μειονέκτημα βέβαια της ακτινοβολίας.

Η μαγνητική τομογραφία (MRI), μπορεί να αποτελέσει πολύτιμο εργαλείο ιδιαίτερα σε εφήβους όπου το ΗΧΚΓ υστερεί λόγω τεχνικού προβλήματος στην αποκάλυψη ανωμαλιών στα στεφανιαία αγγεία με επιπλέον το πλεονέκτημα της δυνατότητας εκτίμησης

της αιμάτωσης και της βιωσιμότητας του μυοκαρδίου. Επί μη δυνατότητας MRI, ο συνδυασμός ΗΧΚΓ και SPECT μπορεί να δώσει ικανοποιητική συνολική εικόνα για την ανατομία, λειτουργικότητα και αιμάτωση του μυοκαρδίου.<sup>39</sup> Κύριο πλεονέκτημα της MRI είναι η αποφυγή έκθεσης του ασθενούς σε ιονίζουσα ακτινοβολία, ή ιωδιούχο σκιαγραφικό υλικό.

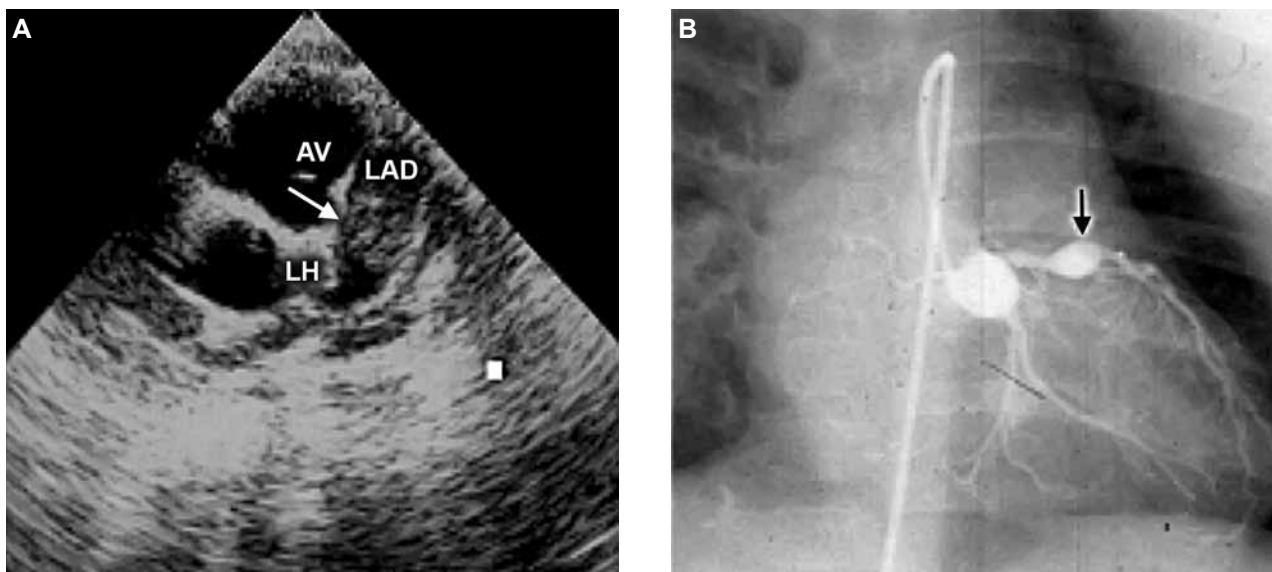
Η στεφανιαία αγγειογραφία που συνεχίζει να αποτελεί και την «gold standard» τεχνική για τη διάγνωση των ανευρυσμάτων, περιορίζεται λόγω του επεμβατικού της χαρακτήρα σε πολύπλοκες και αμφίβολες περιπτώσεις, όπως επίσης και όπου πρόκειται να εφαρμοσθεί κάποια παρεμβατική θεραπεία.<sup>40</sup>

Σε μια μελέτη σύγκρισης της διαγνωστικής ικανότητας ΗΧΚΓ και αγγειογραφίας για τη διάγνωση στένωσης ή ανευρυσματικής διάτασης στεφανιαίου αγγείου σε πάσχοντα παιδιά με νόσο Κ και με δεδομένη gold standard τεχνική την αγγειογραφία, το διαθωρακικό ΗΧΚΓ απεδείχθη να έχει αρκούντως υψηλή ευαισθησία της τάξης του 85% όσον αφορά στη διάγνωση βλαβών στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία και 80% στη διάγνωση βλαβών στην αριστερή στεφανιαία αρτηρία (Εικόνα 2).<sup>41</sup>

## Θεραπεία

Η θεραπεία της νόσου Κ διαχωρίζεται σε αυτήν της οξείας φάσης και σε αυτήν της χρόνιας και μακροχρόνιας φάσης της νόσου. Η θεραπεία της οξείας φάσης εστιάζεται στον περιορισμό της φλεγμονής στα στεφανιαία αγγεία, αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και προφύλαξη από αρτηριακή θρόμβωση. Η θεραπεία της χρόνιας φάσης εξαρτάται από τις ανωμαλίες των στεφανιαίων αγγείων και εστιάζεται κυρίως στην πρόληψη της εκδήλωσης ισχαιμίας και εμφράγματος. Στην πρώτη γραμμή θεραπείας είναι η υψηλή δόση ενδοφλεβίως χορηγούμενης ανοσοσφαιρίνης (Intravenous Immunoglobulin-IVIG) μαζί με υψηλή δόση ασπιρίνης. Ο συνδυασμός αυτός αναστέλλει την ανοσοεξαρτώμενη νεκρωτική αγγειίτιδα που προκαλεί η νόσος και εξαλείφει τα οξέα συστηματικά συμπτώματα της φλεγμονής.<sup>42</sup>

Η IVIG σε μία μόνο δόση 2 g/Kg, σε έγχυση διάρκειας 10-12 ωρών, έχει αποδειχθεί δραστική, ελαττώνοντας τις ανωμαλίες στα στεφανιαία αγγεία που συνδέονται με τη νόσο Κ. Φαίνεται από μελέτες ότι η χορήγηση της IVIG ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ανευρυσμάτων στα στεφανιαία από 25% σε λιγότερο από 5%. Η θεραπεία είναι πιο αποτελεσματική όταν χορηγείται έγκαιρα και συγκεκριμένα



**Εικόνα 2.** α) ΗΧΚΓ από ασθενή με νόσο K, όπου καταδεικνύεται ανεύρυσμα στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο (LAD), της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας. β) Στεφανιογραφία από τον ασθενή με το ανεύρυσμα στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο της εικ. α.

καλύτερα μεταξύ 5ης και 7ης ημέρας από την έναρξη του πυρετού. Όταν η θεραπεία χορηγηθεί πριν την 5η ημέρα της νόσου δεν φαίνεται να είναι αποτελεσματική και δεν προστατεύει από καρδιαγγειακές εκδηλώσεις.<sup>43</sup>

Στην οξεία φάση της νόσου K, η υψηλή δόση ασπιρίνης σε συνδυασμό με την IVIG, φαίνεται ότι ασκεί συμπληρωματική αντιφλεγμονώδη δράση. Η υψηλή δόση ασπιρίνης (80-100 mg/kg/day), διαιρούμενη σε 4 δόσεις, πρέπει να συνεχίζει μέχρι το παιδί να είναι άπυρετο για 48-72 ώρες. Ορισμένοι κλινικοί γιατροί, προτιμούν τη χορήγηση υψηλής δόσης ασπιρίνης μέχρι τη 14η ημέρα της νόσου. Όταν το σχήμα χορήγησης υψηλής δόσης ασπιρίνης έχει συμπληρωθεί, η θεραπεία μετά την οξεία φάση συνεχίζει με ασπιρίνη στη δόση των 3-5 mg/kg/day, μέχρι την 6η ή 8η εβδομάδα της νόσου, με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχουν ανωμαλίες στα στεφανιαία αγγεία. Αν στον ΗΧΚΓ έλεγχο διαπιστωθούν ανωμαλίες στα στεφανιαία τότε η θεραπεία με ασπιρίνη συνεχίζει επ'άοριστον. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στην πιθανή εμφάνιση τοξικότητας από την ασπιρίνη που εκδηλώνεται με ναυτία, εμετό, εμβοές και υπεραερισμό. Σε παιδιά με αλλεργία στην ασπιρίνη ή σύγχρονη νόσηση από ανεμοβλογιά και γρίπη (που έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης συνδρόμου Reye), προτιμάται η κλοπιδογρέλη στη δόση του 1 mg/kg/ημέρα μέχρι τη μέγιστη δόση των 75 mg/ημέρα. Η συνδυαστική θεραπεία με ανοσοσφαιρίνη και ασπιρίνη έχει γενική αντιφλεγμονώδη δράση σε 80%

περίπου των ασθενών και ελαττώνει την επίπτωση των ανευρυσμάτων σε λιγότερο από 5%, με την προϋπόθεση ότι πρέπει να αρχίζει όσο το δυνατόν γρηγορότερα μετά τη διάγνωση.<sup>44</sup>

Περίπου ένα ποσοστό 10-20% των παιδιών δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με IVIG. Διάφορες παράμετροι φαίνεται να προβλέπουν τη μη ανταπόκριση, όπως υπονατρίαemia, υπολευκωματιναimία, λευκοκυττάρωση με πολυμορφοκυττάρωση, χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, υψηλές τιμές τρανσαμινασών και CRP, η καθυστερημένη έναρξη της θεραπείας κ.ά.<sup>45</sup>

Παρόλο που τα κορτικοστεροειδή αποτελούν τη θεραπεία εκλογής για τις περισσότερες αγγειίτιδες, ο ρόλος τους σαν πρωτοθεραπεία για τη νόσο K είναι αμφιλεγόμενος. Μια προοπτική πολυκεντρική μελέτη με χορήγηση κορτικοστεροειδών, συμπλήρωμα της θεραπείας με IVIG, και συγκεκριμένα ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη στη δόση των 30 mg/kg μια φορά την ημέρα, για 3 διαδοχικές ημέρες, έδειξε βελτίωση στην κλινική πορεία και μεγάλη συχνότητα υποχώρησης των ανευρυσμάτων στα στεφανιαία, συμπεριλαμβανομένων ακόμα και των γιγαντιαίων.<sup>46</sup> Όμως άλλα δεδομένα από Newburger και συν,<sup>47</sup> δεν δείχνουν σαφή χρησιμότητα προσθήκης ενδοφλέβιας δόσης μεθυλπρεδνιζολόνης στη συμβατική θεραπεία ρουτίνας. Λόγω συγκρουόμενων αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών που αφορούν τη χρησιμότητα των στεροειδών στη νόσο K, γενικά δεν συνιστώνται σαν βασική θεραπεία. Οι κατευθυντήριες οδηγίες,<sup>48</sup> προ-

τείνουν περιορισμό στη χρήση στεροειδών και χρήση τους μόνο σε παιδιά στα οποία ο πυρετός και η οξεία φλεγμονή δεν υπεχώρησαν μετά από τη λήψη δύο τουλάχιστον ενδοφλέβιων υψηλών δόσεων IVIG.

Σε ασθενείς με σοβαρή επινέμηση των στεφανιαίων αγγείων, ιδιαίτερα σε αυτούς με γιγαντιαία ανευρύσματα μεγέθους >8 mm όπου ο κίνδυνος θρόμβωσης είναι μεγάλος, απαιτείται μακρόχρονη αντιπηκτική θεραπεία για προφύλαξη από σχηματισμό ενδοστεφανιαίου θρόμβου, ισχαιμίας του μυοκαρδίου, έμφραγμα και αιφνίδιο θάνατο. Οι σύγχρονες οδηγίες προτείνουν συνδυασμό ασπιρίνης και βαρφαρίνης που φαίνεται ότι ελαττώνει σημαντικά την επίπτωση εμφράγματος μυοκαρδίου.<sup>49</sup> Λόγω της μικρής ηλικίας των ασθενών και της δυσκολίας στον έλεγχο του βαθμού της αντιπηξίας, ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η χορήγηση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης πλεονεκτεί πρακτικά χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης ή αιμορραγίας.<sup>50</sup>

### Θεραπεία ανθεκτικών μορφών

Δεν υπάρχουν οδηγίες για τη διαχείριση ασθενών με ανθεκτική στη θεραπεία νόσο Κ., στους οποίους οι δείκτες φλεγμονής δεν υποχωρούν και ο πυρετός επιμένει ή επανεμφανίζεται σε 24-48 ώρες μετά από τη χορήγηση της IVIG, οπότε είναι ορατή και η απειλή βλάβης των στεφανιαίων αγγείων. Ορισμένοι από τους ασθενείς αυτούς απαντούν θετικά με μια δεύτερη ενδοφλέβια έγχυση IVIG, στη συνηθισμένη δόση των 2 g/kg, αλλά περίπου ένας στους 3 από τους ανθεκτικούς στην αρχική θεραπεία ασθενείς, συνεχίζει να είναι με πυρετό και μη υποχωρούντα στοιχεία φλεγμονής (υψηλή CRP).<sup>51</sup>

Η καθημερινή χορήγηση υψηλής δόσης μεθυλπρενυδιζολόνης για διάστημα 1-3 ημερών, χρησιμοποιείται συχνά για ασθενείς με υποτροπή της νόσου, αλλά η δράση της σε ανθεκτική μορφή παραμένει αδιευκρίνιστη. Η Infliximab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει τον TNF-α, χρησιμοποιήθηκε επιτυχώς σε ασθενείς με νόσο ανθεκτική στην IVIG και τα κορτικοστεροειδή και με σοβαρή επινέμηση των στεφανιαίων, χωρίς σοβαρές παρενέργειες. Το Etanercept, ένα άλλο φάρμακο, αποκλειστής του TNF-α, χορηγήθηκε σε συνδυασμό με IVIG με καλά αποτελέσματα, έτσι ώστε θεωρείται εναλλακτική λύση για ανθεκτικές μορφές, σήμερα. Εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές για επιθετικές ή ανθεκτικές μορφές αποτελούν η κυκλοσπορίνη και η μεθοτρεξάτη.<sup>52</sup>

Η παρακαμπτήρια αναστόμωση στεφανιαίων (CABG) έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε επιλεγμέ-

νες περιπτώσεις, όπως επίσης και αγγειοπλαστική (PCI) με στόχο την ανακούφιση από την στηθάγχη, περιορισμό της ισχαιμίας και ελάττωση του κινδύνου για έμφραγμα και αιφνίδιο θάνατο.<sup>53</sup> Σε περίπτωση που διαγιγνώσκεται σοβαρού βαθμού στένωση στο στέλεχος, σε περισσότερα από ένα αγγεία ή στο εγγύς τμήμα του προσθίου κατιόντος κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, η προτιμότερη θεραπεία είναι η αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) των στεφανιαίων αγγείων με την αριστερή θωρακική (μαστική) αρτηρία να αποτελεί την καλύτερη λύση γιατί μεγαλώνει και διατείνεται παράλληλα με την ανάπτυξη του παιδιού. Όσο νεαρότερος είναι ο ασθενής τόσο χειρότερο θα είναι το μακρόχρονο αποτέλεσμα όταν χρησιμοποιηθεί μύσχευμα σαφηνούς φλέβας. Επισημαίνεται ότι η ηλικία δεν αποτελεί παράγοντα που περιορίζει την εγχείρηση CABG αν η κατάσταση του ασθενούς είναι σοβαρή. Ιδανική ηλικία για CABG είναι η ηλικία μεγαλύτερη των 5 ετών, όπου η τεχνική της εγχείρησης είναι σχετικά ευκολότερη παρά σε μικρότερη ηλικία. Σπάνια μπορεί να χρειασθεί μεταμόσχευση καρδιάς σε σοβαρή μυοκαρδιακή βλάβη.<sup>54</sup>

### Διαστρωμάτωση κινδύνου και διαχρονική παρακολούθηση σε ασθενείς με νόσο Κ

Σε ασθενείς με ιστορικό νόσου Κ, προτείνεται υγιής τρόπος ζωής, αποφυγή καπνίσματος από ενήλικες ασθενείς, χαμηλή σε λίπος δίαιτα, έλεγχος της πίεσης και των λιπιδίων και τακτική φυσική δραστηριότητα, εκτός και αν υπάρχει αντένδειξη. Η μακρόχρονη καρδιολογική παρακολούθηση είναι επιβεβλημένη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με επιμένοντα ανευρύσματα σύμφωνα με τη διαστρωμάτωση κινδύνου που αναφέρεται στον πίνακα 3 σύμφωνα με τις αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη νόσο Κ.<sup>30</sup>

Παιδιά με ανευρύσματα στην οξεία φάση της νόσου, μπορεί να χρειασθεί να υποβληθούν σε ΗΧΚΤ κόπωσης ή σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου ή CT ή και στεφανιογραφία πριν την είσοδό τους στο σχολείο. Τα παιδιά αυτά δεν πρέπει να λαμβάνουν μέρος σε ανταγωνιστικά αθλήματα και πρέπει να κάνουν καρδιολογικό έλεγχο κάθε 6 μήνες. Τα παιδιά με μικρά ανευρύσματα πρέπει να ελέγχονται και αυτά πιο αραιά, μια φορά τον χρόνο. Χρόνια θεραπεία με ασπιρίνη και διπυριδαμόλη προτείνεται μαζί με τη διαχρονική παρακολούθηση για όλα τα παιδιά με βλάβες στα στεφανιαία αγγεία.

Η μακρόχρονη διαχείριση των ασθενών με νόσο Kawasaki εξαρτάται από τη σοβαρότητα και έκταση



**Πίνακας 3.** Διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με νόσο Kawasaki (τροποποιημ. από Pallasch et al, 2004).

| Επίπεδο κινδύνου   | Θεραπεία  | Φυσική δραστηριότητα  | Παρακολούθηση (follow-up)   | Επεμβατική τεχνική-έλεγχος   |
|--|---|---|---|--|
| I<br>Δεν υπάρχουν αλλοιώσεις στα στεφανιαία  | Καμμία, πέραν των 6-8 εβδομάδων   | Κανένας περιορισμός πέραν των 6-8 εβδομάδων   | Εξέταση κάθε 5 χρόνια   | Καμμία   |
| II<br>Παροδική εκτασία στεφανιαίων   | Καμμία, πέραν των 6-8 εβδομάδων   | Κανένας περιορισμός πέραν των 6-8 εβδομάδων   | Εξέταση κάθε 3-5 χρόνια   | Καμμία   |
| III<br>Ένα μικρό μέσου μεγέθους ανεύρυσμα στεφανιαίων  | Χαμηλή δόση Ασπιρίνης τουλάχιστον μέχρι να υποχωρήσει το ανεύρυσμα  | Για παιδιά <11 ετών, κανένας περιορισμός<br>Για ασθενείς 11-20 ετών, η φυσική δραστηριότητα κατευθύνεται βάσει κόπωσης και σπινθηρογράφηματος<br>Συνιστούμε αποφυγή των αθλημάτων με φυσική επαφή και κτυπήματα | ΗΧΚΓ και ΗΚΓ μια φορά τον χρόνο. Κόπωση και σπινθηρογράφημα κάθε δύο χρόνια | Αγγειογραφία αν υπάρχει ένδειξη ισχαιμίας από αναίμακτη τεχνική                |
| IV<br>≥ μεγάλα ή γιγαντιαία ανευρύσματα στα στεφανιαία ή πολλαπλά ανευρύσματα χωρίς απόφραξη | Μακρόχρονη αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία και ουαφαρίνη ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη                               | Αποφυγή των αθλημάτων με φυσική επαφή και κτυπήματα λόγω κινδύνου αιμορραγίας<br>Η σύσταση για άλλη φυσική δραστηριότητα κατευθύνεται από κόπωση και σπινθηρογράφημα  | ΗΧΚΓ και ΗΚΓ κάθε δύο χρόνια. Κόπωση και σπινθηρογράφημα κάθε χρόνο         | Αγγειογραφία σε 6-12 μήνες μετά τη νόσο  |
| V<br>Απόφραξη στεφανιαίων αγγείων  | Μακρόχρονη χαμηλή δόση Ασπιρίνης. Ουαφαρίνη ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη επί επιμονής γιγαντιαίων ανευρυδμάτων | Αποφυγή των αθλημάτων με φυσική επαφή και κτυπήματα λόγω κινδύνου αιμορραγίας<br>Η σύσταση για άλλη φυσική δραστηριότητα κατευθύνεται από κόπωση και σπινθηρογράφημα  | ΗΧΚΓ και ΗΚΓ κάθε δύο χρόνια. Κόπωση και σπινθηρογράφημα κάθε χρόνο         | Η αγγειογραφία προτείνεται για καλύτερη εξατομίκευση της θεραπευτικής επιλογής |

των ανωμαλιών στα στεφανιαία αγγεία. Για παιδιά χωρίς βλάβες στα στεφανιαία αγγεία η παρακολούθηση πρακτικά σταματά σε 6-8 εβδομάδες όταν και η νόσος θεωρείται ιαθείσα. Τα παιδιά όμως με ανευρύσματα ή αποφρακτικού τύπου βλάβες στα στεφανιαία αγγεία, απαιτούν μια μακρόχρονη (εφ'όρου ζωής) θεραπεία.<sup>55</sup>

### Νόσος kawasaki σε ενήλικες

Η νόσος K σπάνια εμφανίζεται σε ενήλικες και μπορεί να μην αναγνωρισθεί εύκολα. Σε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που έκαναν οι Sene και συν. το 2005,<sup>54</sup> ανέφεραν ότι 57 περιπτώσεις νόσου K ενηλίκων είχαν ανακοινωθεί μέχρι τότε και έκτοτε ανακοινώθηκαν άλλες 27 νέες περιπτώσεις. Οι ερευνητές αυτοί επεσήμαναν τις διαφορές μεταξύ παιδιών και ενηλίκων: Οι ενήλικες παρουσιάζονται πιο συχνά με τραχηλική λεμφαδενοπάθεια (93% στους ενή-

λικες και 75% στα παιδιά), με ηπατίτιδα (65% έναντι 10%) και με αρθραλγίες (61% έναντι 24%) ενώ αντίθετα οι ενήλικες εμφανίζουν λιγότερο συχνά μηνιγγίτιδα (10% έναντι 34% των παιδιών), θρομβοκυττάρωση (56% έναντι 100% σε ενήλικες και παιδιά αντίστοιχα) και στεφανιαία ανευρύσματα (5% έναντι 20% αντίστοιχα).<sup>56</sup>

Οι περισσότεροι ενήλικες που παρουσιάζουν τη νόσο, αναπτύσσουν βλάβες λόγω καρδιαγγειακών επιπλοκών οξείας νόσου που εμφανίστηκε κατά την παιδική ηλικία. Αναφέρονται επίσης σε ασθενείς με νόσο K περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας με διάχυτη υποκινήσια στο ΗΧΚΓ, συμβατή με μυοκαρδίτιδα σε ασθενή με νόσο K. Παρόλο που η νόσος K αποτελεί σπάνια αιτία μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας στους ενήλικες, πρέπει πάντοτε να αναζητείται σε ασθενή που εκδηλώνει ΚΑ κατά την πορεία εμπυρέτου νοσήματος, με συνυπάρχουσες βλεννοδεματικές εκδηλώσεις.<sup>57</sup> Οι πληροφορίες για εμφάνιση

οξείος στεφανιαίου συνδρόμου στους ενήλικες από νόσο Κ είναι ελάχιστες και η κοινή αιτία του συνδρόμου παραμένει η αθηροσκληρώση. Όμως, ο αριθμός των ενηλίκων ασθενών με στεφανιαία νόσο απότοκο νόσου Κ ολοένα και αυξάνεται αφού οι νεαροί ασθενείς επιβιώνουν φτάνοντας σε μεγαλύτερη ηλικία.<sup>58</sup>

### Συμπέρασμα

Παρόλο που οι γνώσεις μας για τη νόσο Κ έχουν αυξηθεί πολύ τα τελευταία χρόνια και αρκετές άγνωστες πτυχές της νόσου έχουν διευκρινισθεί, αρκετά διλήμματα συνεχίζουν ακόμα να προβληματίζουν. Το πρωταρχικό ενδιαφέρον των ερευνητών στρέφεται στην ανακάλυψη του αιτιολογικού παράγοντα της νόσου που θα επιτρέψει ίσως την εξιδανίκευση της θεραπείας στα πάσχοντα παιδιά.

Δεύτερο στη σειρά ίσως ενδιαφέρον είναι στην προοπτική να ταυτοποιηθεί κάποια ειδική εργαστηριακή τεχνική που να βραχύνει το διάστημα μεταξύ έναρξης των πρώτων συμπτωμάτων της νόσου και διάγνωσης, οπότε πρακτικά θα αρχίζει πιο έγκαιρα η θεραπεία και θα ελαττώνεται τόσο η πιθανότητα βλάβης στα στεφανιαία αγγεία, όσο και η εμφάνιση άλλων καρδιακών επιπλοκών.

Ένα άλλο κριτικό σημείο που κινεί το ενδιαφέρον των ερευνητών, σχετίζεται με βρέφη νεαρότερα των 3-6 μηνών, τα οποία συχνά εμφανίζουν άτυπη ή ατελή μορφή της νόσου με σημεία και συμπτώματα που μοιάζουν με ανάλογα προκαλούμενα από άλλα εμπύρετα νοσήματα νεογνών.

Παραμένει ακόμα αδιευκρίνιστο και υπό συζήτηση το κατά πόσον η νόσος Κ αποτελεί καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου μέσω εξέλιξης της αθηροσκληρώσης. Θεωρητικά η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να αποτελέσει και τον πυρήνα πυροδότησης της παθογένειας πρώιμης αθηροσκληρώσης, στεφανιαίας σκληρότητας και υπέρτασης στους ασθενείς αυτούς. Είναι ευνόητο ότι πρέπει να γίνεται έγκαιρα διαθωρακικό ΗΧΚΓ σε όλους τους ασθενείς με υποψία ή διάγνωση νόσου Κ, για να εισαγεται έγκαιρα η κατάλληλη θεραπεία ακόμα και απουσία όλων των τυπικών ευρημάτων. Ασθενείς με γιγαντιαία ανευρύσματα απαιτούν επιθετική αντιπηκτική αγωγή και παρακολούθηση δια βίου, κλινικά και ΗΧΚΓ ακόμα και με δοκιμασία κόπωσης και CT ή MRI.

### Βιβλιογραφία

1. Kawasaki T. A new infantile acute febrile mucocutaneous

- lymph node syndrome. Japanese Journal of Allergy 1967; 16: 178-222.
2. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, et al. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. Pediatrics. 1974; 54: 271-273.
3. Chang, K. The incidence of Kawasaki disease in the United States did not increase between 1988 and 1997. Pediatrics, 2003; 111: 1124-1125.
4. Durongpisitkul K, Gururaj V, Park J et al.. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: A meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. Pediatrics. 1995; 96: 1057-1061.
5. Fimbres M and Shulman T. Kawasaki disease. Pediatrics, 2008; 29: 308-316.
6. Rowley A, and Shulman T.). Kawasaki syndrome. Pediatric Clinics of North America. 2009; 6: 313-329.
7. Chang K. Hospitalizations for Kawasaki disease among children in the United States, 1988-1997. Pediatrics. 2002; e87: 109.
8. Fong C, Hui W, Li K and Chiu C. Evaluation of the efficacy of treatment of Kawasaki disease before day 5 of illness. Pediatric Cardiology. 2004; 25: 31-34.
9. Shulman T, Rowley H. Advances in Kawasaki disease. Eur J Pediatr. 2004; 163: 285-291.
10. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2007-2008 nationwide survey. J Epidemiol. 2010; 20: 302-307.
11. Alexopoulos A, Vekiou A, Lycopolou L, et al. Kawasaki disease in Greek children: a retrospective study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Feb 24. doi: 10.1111
12. Onouchi Y. Identification of susceptibility genes for Kawasaki disease. Jpn J Clin Immunol. 2010; 33: 73-80.
13. Weng P, Hsieh S, Hwang T et al. Polymorphisms are associated with coronary artery lesions in acute stage of Kawasaki disease. Circ J. 2010; 74: 983-989.
14. Yeung RS. Kawasaki disease: update on pathogenesis. Curr Opin Rheumatol. 2010; 22: 551-560.
15. Burns C, Glode P. Kawasaki syndrome. Lancet, 2004; 364: 533-544.
16. Wood E, Tulloh M. Kawasaki disease in children. Heart. 2009; 95: 787-792.
17. Newburger W, Takahashi M, Gerber A, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. Pediatrics. 2004; 114: 1708-1733.
18. Pallasch J, Falace A, Taubert A. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. Circulation. 2004; 110: 2747-2771.
19. Levy M, Koren G. Atypical Kawasaki disease: analysis of clinical presentation and diagnostic clues. Pediatr Infect Dis J. 1990; 9: 122-126.
20. Kato H, Koike S, and Yokoyama T. Kawasaki disease: Effect of treatment on coronary artery involvement. Pediatrics. 1979; 63: 175-179.
21. Printz F, Sleeper A, Newburger W, et al. Pediatric Heart Network Investigators. Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. J Am Coll Cardiol, 2010; 57: 86-92.
22. Yeo Y, Kim T, Ha K, et al. Incomplete Kawasaki disease in patients younger than 1 year of age: a possible inherent risk factor. Eur J Pediatr. 2009; 168: 157-162.
23. Satou M, Giamelli J, Gewitz H. Kawasaki disease: diagnosis, management, and long-term implications. Cardiol Rev. 2007;

- 15: 163-169.
24. Albat B, Missov E, Leclercq F, et al. Adult coronary aneurysms related to Kawasaki disease. *J Cardiovasc Surg.* 1994; 35: 57-60.
  25. Chrissoheris P, Donohue J, Young K, et al: Coronary artery aneurysms. *Cardiol Rev.* 2008; 16: 116-123.
  26. Newburger W, Fulton R: Kawasaki disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2007; 9: 148-158.
  27. Crystal A, Syan K, Yeung S, et al. Echocardiographic and electrocardiographic trends in children with acute Kawasaki disease. *Can J Cardiol.* 2008; 24: 776-780.
  28. Ozen S, Ruperto N, Dillon J et al. Consensus criteria for the classification of childhood vasculitides, *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 936-941.
  29. Pannaraj S, Turner L, Bastian F, Burns C. Failure to diagnose Kawasaki disease at the extremes of the pediatric age range. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23: 789-791.
  30. Pallasch J, Falace A, Taubert A. 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.
  31. Levy M, Koren G. Atypical Kawasaki disease: analysis of clinical presentation and diagnostic clues. *Pediatr Infect Dis J.* 1990; 9: 122-126.
  32. Genizi J, Miron D, Spiegel R, Fink D, Horovitz Y. Kawasaki disease in very young infants: high prevalence of atypical presentation and coronary arteritis. *Clin Pediatr (Phila).* 2003; 42: 263-267.
  33. Sonobe T, Kiyosawa N, Tsuchiya K, et al. Prevalence of coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease. *Pediatr Int.*
  34. Newburger W, Minich L, Bradley T et al. Investigators. Non-coronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 57: 86-92.
  35. Mavrogeni S, Papadopoulos G, Karanasios E, et al: How to image Kawasaki disease: A validation of different imaging techniques. *Int J Cardiol.* 2008; 124: 27-31.
  36. Butler F, Hough R, Friedman J, Davis E. Adult Kawasaki syndrome. *Arch Dermatol.* 1987; 123: 1356-1361.
  37. Greil F, Stuber M, Botnar M, et al: Coronary magnetic resonance angiography in adolescents and young adults with Kawasaki disease. *Circulation.* 2002; 105: 908-911.
  38. Everett D. Mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki disease) in adults. *JAMA.* 1979; 242: 542-543.
  39. Monagle P, Chalmers E, Chan, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians evidenced-based clinical practice guidelines (8th ed.). *Chest.* 2008; 133: 887S-968S.
  40. Newburger W, Takahashi M, Burns C, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *New England Journal of Medicine.* 1986; 315: 341-347.
  41. Greil F, Stuber M, Botnar M, et al. Coronary magnetic resonance angiography in adolescents and young adults with Kawasaki disease. *Circulation.* 2002; 105: 908-911.
  42. Sohn S, Kim S, Lee W. Multidetector row computed tomography for follow-up of patients with coronary artery aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol.* 2004; 25: 35-39.
  43. Sleeper A, Minich L, McCrindle M, et al. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *The Journal of Pediatrics,* 1986; 158: 831-835.
  44. Taketomo K, Pediatric dosage handbook (17th ed.). Hudson, OH: American Pharmacist Association. Terai, M., & Shulman, S. T. (1997). Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *The Journal of Pediatrics.* 2010; 131; 888-893.
  45. Muta H, Ishii M, Furui J, et al. Early intravenous  $\gamma$ -globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan. *J Pediatr.* 2004; 144: 496-499.
  46. Sundel, P, Baker, L, Fulton R, and Newburger W. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: Report of a randomized trial. *The Journal of Pediatrics.* 2003; 142: 611-616.
  47. Newburger W, Sleeper A, McCrindle W, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med.* 2007; 356: 663-675.
  48. De Rosa G, Pardeo M, Rigante D. Current recommendations for the pharmacologic therapy in Kawasaki syndrome and management of its cardiovascular complications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2007; 11: 301-308.
  49. Myler K, Schechtman S, Rosenblum J, et al. Multiple coronary artery aneurysms in an adult associated with extensive thrombus formation resulting in acute myocardial infarction: successful treatment with intracoronary urokinase, intravenous heparin, and oral anticoagulation. *Cath Cardiovasc Diag.* 1991; 24: 51-54.
  50. Burns C, Best M, Mejias A, et al: Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2008; 153: 833-838.
  51. Furukawa T, Kishiro M, Akimoto K, et al. Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 2008; 93: 142-146.
  52. Falcini1 F, Capannini1 S, and D. Rigante. Kawasaki syndrome: an intriguing disease with numerous unsolved dilemmas. *Pediatric Rheumatology.* 2011; 9: 17
  53. Hong-wei G, Qian C, Jian-ping X, et al. Coronary artery bypass grafting for Kawasaki disease. *Chinese Medical Journal.* 2010; 123: 1533-1536.
  54. Seve P, Stankovic K, Smail A, Durand DV, Marchand G, Broussolle C. Adult Kawasaki disease: report of two cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 34: 785-792.
  55. Falcini1 F, Capannini1 S, and D. Rigante. Kawasaki syndrome: an intriguing disease with numerous unsolved dilemmas. *Pediatric Rheumatology.* 2011; 9: 17.
  56. Gomard-Mennesson E, Landron C, Dauphin C, et al. Kawasaki disease in adults: report of 10 cases. *Medicine (Baltimore).* 2010; 89: 149-158.
  57. Dauphin C, Motreff P, Souteyrand G, et al: Kawasaki disease is also a disease of adults: report of six cases. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2007; 100: 439 Y447.
  58. Gerding R. Kawasaki Disease. A Review. *J Pediatr Health Care.* 2011; 25: 379-387.