

Πολυοργανική βλάβη σε νόσο Kawasaki Περιγραφή Περίπτωσης

Ε. ΒΟΛΟΝΑΚΗ¹
Φ. ΧΑΛΙΩΤΗΣ²
Σ. ΑΥΛΩΝΙΤΗΣ¹
Ε. ΕΥΘΥΜΙΟΥ²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νόσος Kawasaki αποτελεί σήμερα την κυριότερη αιτία επίκτητης καρδιοπάθειας στα παιδιά. Πρόκειται για γενικευμένη αγγειίτιδα που προσβάλλει κυρίως μεσαίου μεγέθους αρτηρίες, με ιδιαίτερη προτίμηση στα στεφανιαία αγγεία. Πέρα από τα κλασικά διαγνωστικά κριτήρια, στην κλινική εικόνα της νόσου περιλαμβάνονται και εκδηλώσεις από άλλα όργανα και συστήματα που δε θα πρέπει να υπονομεύουν τη διάγνωση. Περιγράφεται η περίπτωση νόσου Kawasaki σε κορίτσι 7 ετών που εισήχθη με πυρετό, γενικευμένο εξάνθημα, επιπεφυκίτιδα, χειλίτιδα, κοιλιακό άλγος και άσπρη πυουρία. Η ασθενής έλαβε γ-σφαιρίνη την 5^η μέρα από την έναρξη της νόσου, καθώς και ασπιρίνη. Δύο μέρες μετά, παρουσίασε μυοκαρδίτιδα και καταπληξία, οπότε εισήχθη στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Επανήλθε στην κλινική μια εβδομάδα αργότερα, όπου και διαπιστώθηκε υπεραμυλασαιμία και αρχόμενη διάταση του αυλού της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας. Στο τέλος της τρίτης εβδομάδας από την έναρξη της νόσου διαπιστώθηκε επιπλέον οίδημα οπτικών θηλών και εικόνα φλεβικής στάσης στον αμφιβληστροειδή. Κατά τον προγραμματισμένο επανέλεγχο στους δύο μήνες από την έναρξη της νόσου, όλα τα συμπτώματα και ευρήματα είχαν υποχωρήσει, εκτός από τη στεφανιαία βλάβη, που είχε πλέον την εικόνα ανευρύσματος μεσαίου μεγέθους. Στον καθετηριασμό καρδιάς που πραγματοποιήθηκε δύο μήνες μετά, η στεφανιαία βλάβη είχε υποχωρήσει πλήρως.

Ελληνική Ρευματολογία 2008, 19 (3):242-246

¹Β΄ Παιδιατρική Κλινική

²Ρευματολογικό Ιατρείο Β΄ Παιδιατρικής Κλινικής, Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία»

Όροι ευρετηρίου: αγγειίτιδα, νόσος Kawasaki, μυοκαρδίτιδα, καταπληξία, παγκρεατίτιδα, οίδημα οπτικής θηλής.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος Kawasaki αποτελεί σήμερα την κυριότερη αιτία επίκτητης καρδιοπάθειας στα παιδιά στις ανεπτυγμένες χώρες. Προσβάλλει παιδιά ηλικίας 6 μηνών ως 8 ετών, με την πλειοψηφία των περιπτώσεων (80%) να παρουσιάζονται πριν τα 5 έτη. Πρόκειται για συστηματική αγγειίτιδα άγνωστης αιτιολογίας με κύρια εντόπιση στα στεφανιαία αγγεία, όπου η δημιουργία ανευρυσμάτων παρατηρείται έως και στο 40% των ασθενών που δεν έλαβαν θεραπεία. Πολλά χαρακτηριστικά της νόσου υποδεικνύουν συμμετοχή και λοιμογόνων παραγόντων στην εκδήλωση της νόσου, παρόλο που δεν υπάρχει σαφής αιτιολογική συσχέτιση¹. Περιγράφεται η περίπτωση νόσου Kawasaki με πολυοργανική συμμετοχή σε κορίτσι 7 ετών, όπου η διάγνωση αμφισβητήθηκε αρχικά εξαιτίας άμεσα απειλητικών για τη ζωή του παιδιού εκδηλώσεων.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Κορίτσι 7 ετών διακομίζεται από νοσοκομείο της επαρχίας σε μέτρια γενική κατάσταση, από 24ώρου με πυρετό ως 39°C και γενικευμένο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, δυσουρικά ενοχλήματα και διαλείπον κοιλιακό άλγος με διάχυτη ευαισθησία κατά την ψηλάφηση. Από ωρών εμφανίζει χειλίτιδα και επιπεφυκίτιδα, ενώ δεν ψηλαφώνται διογκωμένοι λεμφαδένες. Για το ενδεχόμενο ουρολοίμωξης η ασθενής έχει τεθεί σε αγωγή με κεφαλοσπορίνη δεύτερης γενιάς από το στόμα. Στον εργαστηριακό έλεγχο που επισυνάπτεται με τη διακομιδή της εμφανίζει ήπια αναιμία (9,9 g/dl), μικρή αύξηση των δεικτών λοίμωξης (ΤΚΕ 38 mm/h, CRP 49mg/dl), πυουρία (10-12 κοπ), χωρίς λευκοκυττάρωση (WBC 9000/μl, ουδετερόφιλα 83%) και αρνητικές καλλιέργειες ούρων.

Με την υποψία της νόσου Kawasaki τίθεται σε αγωγή με γ-σφαιρίνη IV (2g/kg) και ασπιρίνη σε υψηλή δόση από το στόμα (75mg/kg). Κατά τις επόμενες ώρες η ασθενής παρουσιάζει συνεχή επιδείνωση, και εμφανίζει διάταση της κοιλίας, διάρροια, οίδημα προσώπου και ραχιαίας επιφάνειας πελμάτων, αρχόμενη γλωσσίτιδα, δύσπνοια, ταχύ-

πνοια και υγρούς ρόγχους στις πνευμονικές βάσεις με χαμηλό κορεσμό αιμοσφαιρίνης παρά τη διαρκή χορήγηση οξυγόνου (<88%). Το υπερηχογράφημα κοιλίας που διενεργήθηκε έδειξε περιχολοκυστικό οίδημα και ελεύθερο υγρό μεταξύ των εντερικών ελίκων, η ακτινογραφία θώρακος επιβεβαιώνει το πνευμονικό οίδημα, ενώ στο υπερηχογράφημα καρδιάς και στο ηλεκτροκαρδιογράφημα η αριστερή κοιλία καταδεικνύεται με ελαφρά επηρεασμένη λειτουργία και ήπιες διαταραχές επαναπόλωσης στο πλάγιο τοίχωμα. Ο εργαστηριακός έλεγχος δείχνει άνοδο της CRP (98 mg/dl), υπονατριαιμία (131 mEq/l), υπασβεστιαίμια (6,8 mg/dl) και υπολευκωματιναιμία (2,5 g/dl), ενώ τα μυοκαρδιακά ένζυμα ελέγχονται εντός φυσιολογικών τιμών.

Η έγχυση γ-σφαιρίνης διακόπτεται, η ασθενής λαμβάνει κεφουροξίμη, αλβουμίνη και φουροσεμίδη IV, και μεταφέρεται στη μονάδα εντατικής θεραπείας, όπου και νοσηλεύεται για τις επόμενες επτά ημέρες. Εκεί αντιμετωπίζεται ως πάσχουσα από σηπτικό σοκ με διπλή αντιβιοτική αγωγή και θετικά ινότροπα, ενώ συνεχίζει να της χορηγείται ασπιρίνη σε υψηλή δόση. Παρά τους δείκτες λοίμωξης (CRP 151 mg/dl, PCT>10 ng/dl) και τον επίμονο πυρετό, δεν απομονώνεται παθογόνο αίτιο στις καλλιέργειες αίματος, ούρων, κοπράνων ή φαρυγγικού επιχρίσματος.

Η ασθενής σταθεροποιείται αιμοδυναμικά και επανέρχεται στην κλινική, με χαμηλό πυρετό, οίδημα σε πρόσωπο, παλάμες και πέλματα, καθώς και ήπια ευαισθησία στην κοιλιά. Σε υπερηχογραφικό επανέλεγχο της καρδιάς κατά τη 14^η μέρα από την έναρξη της νόσου, αποκαλύπτεται για πρώτη φορά εκτασία στον αυλό της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, ενώ λίγα 24ωρα αργότερα απεικονίζεται εκτασία και στις δύο στεφανιαίες (ως 5 x 15mm). Παράλληλα με την ασπιρίνη, προστίθεται στην αγωγή πρεδνιζολόνη για μια εβδομάδα, ενώ παράλληλα διακόπτεται η αντιβιοτική αγωγή. Στον εργαστηριακό έλεγχο παρατηρείται σταδιακή άνοδος της ΤΚΕ (ως 100 mm/h) και των αιμοπεταλίων, που φτάνουν έως τα 1.029.000/μl (21^η μέρα από την έναρξη των συμπτωμάτων), ενώ η λευκωματινή έχει αποκατασταθεί.

Τη 19^η μέρα από την έναρξη της νόσου τα οιδήματα έχουν υποχωρήσει, ενώ εμφανίζεται περιωνύχια απολέπιση και η δεκαδική πυρετική κίνηση παραμένει. Η ευαισθησία στην κοιλιακή χώρα εντοπίζεται πλέον στο επιγάστριο και στο δεξιό υποχόνδριο. Διαπιστώνεται παγκρεατική συμμετοχή με την αμυλάση και τη λιπάση του ορού πολύ αυξημένες (1406 και 1244 U/l αντίστοιχα), οπότε και χορηγείται ολική παρεντερική διατροφή για μια εβδομάδα. Παράλληλα, η ασθενής παραπονείται για θολή όραση. Την 22^η μέρα της νόσου διαπιστώνεται οίδημα οπτικών θηλών άμφω με ήπια συμμετοχή των αγγείων, χωρίς να συνυπάρχουν διαθλαστικές ανωμαλίες. Διενεργείται μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου για διερεύνηση αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης, χωρίς όμως να αναδεικνύονται παθολογικά ευρήματα. Τις επόμενες μέρες η βυθοσκοπική εικόνα επιδεινώνεται βαθμιαία, με στάση και ελίκωση των αγγείων, εξιδρώματα και αρχόμενο οίδημα ωχρών κηλίδων. Στη μαγνητική αγγειογραφία εγκεφάλου που διενεργείται, οι μεγάλες αρτηρίες, το εξάγωνο Willis και οι φλεβώδεις κόλποι έχουν φυσιολογική απεικόνιση. Οι βυθοί αποκαθίστανται στο φυσιολογικό μετά από δώδεκα μέρες.

Η ασθενής είναι σε απυρεξία από την 20^η μέρα έναρξης της νόσου. Πέντε μέρες αργότερα μειώνεται η δόση της ασπιρίνης (4mg/kg), και τελικά το παιδί εξέρχεται μετά από 36 μέρες νοσηλείας συνεχίζοντας τη λήψη ασπιρίνης σε χαμηλή δόση και με προγραμματισμένο επανέλεγχο ένα μήνα αργότερα.

Στην πρώτη επανεξέταση η ΤΚΕ έχει μειωθεί σημαντικά (36 mm/h), αλλά στο υπερηχογράφημα καρδιάς διαπιστώνεται ανεύρυσμα 6,3 mm στην αριστερή στεφανιαία αρτηρία, που επιβεβαιώνεται με μαγνητική στεφανιογραφία στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο. Προγραμματίζεται καθετηριασμός καρδιάς δύο μήνες αργότερα, οπότε και διαπιστώνεται πλήρης υποχώρηση της βλάβης στα στεφανιαία αγγεία και διακόπτεται η λήψη ασπιρίνης. Ένα χρόνο μετά από την εμφάνιση της νόσου, η ασθενής υποβάλλεται σε δοκιμασία κόπωσης με επιτυχία.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η διάγνωση της νόσου Kawasaki στην ασθενή

μας ετέθη την 5^η μέρα της νόσου, καθώς είχε πυρετό, εξάνθημα, επιπεφυκίτιδα και προσβολή χειλέων, μαζί με ευερεθιστότητα, ύδρωπα της χοληδόχου κύστης και άσπρη πυουρία. Στην αρχική εικόνα προστέθηκε οίδημα παλαμών και πελμάτων και ακολούθησε απολέπιση δακτύλων, αύξηση της ΤΚΕ και θρομβοκυττάρωση. Οι καρδιαγγειακές εκδηλώσεις μπορεί να προεξάρχουν στην οξεία φάση της νόσου και αποτελούν την κυριότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας. Οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις μπορεί να αφορούν το περικάρδιο, το μυοκάρδιο, το ενδοκάρδιο, τις βαλβίδες και τα στεφανιαία αγγεία. Έτσι, πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, δυσλειτουργία του μυοκαρδίου και αρρυθμίες². Η δική μας ασθενής παρουσίασε καρδιακή κάμψη στο έκτο 24ωρο της νόσου, στη διαφορική διάγνωση της οποίας ετέθη και η σπητική καταπληξία.

Η συσχέτιση της νόσου Kawasaki με λοιμογόνους παράγοντες, ως αιτία ή εκλυτικό αίτιο, αποτελεί αντικείμενο έντονου ερευνητικού ενδιαφέροντος κατά τα τελευταία χρόνια³. Ενδείξεις προς αυτή την κατεύθυνση αποτελούν ο οξύς αυτοπεριοριζόμενος χαρακτήρας της νόσου, η εποχιακή κατανομή και η εμφάνιση της σε επιδημίες⁴. Πιθανολογείται ότι η απώλεια της μητρικής προστασίας και η ανάπτυξη ανοσίας στο τέλος της πρώτης δεκαετίας ζωής σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου σε βρέφη και μικρά παιδιά. Η παρατηρούμενη αυξημένη IgA απόκριση και η διήθηση αγγείων και οργάνων από πλασματοκύτταρα προσανατολίζει σε είσοδο του υπεύθυνου λοιμογόνου παράγοντα από το βλεννογόνο⁵. Σύμφωνα με τη θεωρία των υπεραντιγόνων, βακτηριακές ή ιικές πρωτεϊνικές τοξίνες που εισέρχονται στον οργανισμό οδηγούν σε πολυκλωνική διέγερση των λεμφοκυττάρων και εκτεταμένη παραγωγή μεσολαβητών φλεγμονής^{6,7}. Βέβαια, συνυπάρχουσα λοίμωξη είναι συχνό φαινόμενο κατά τη διάγνωση της νόσου Kawasaki.

Σύμφωνα με μια αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 129 παιδιά με νόσο Kawasaki στον Καναδά, επιβεβαιώθηκε λοίμωξη με παρα-

κλινικές και εργαστηριακές εξετάσεις στο 1/3 των περιπτώσεων, και αφορούσε κυρίως το αναπνευστικό, το πεπτικό ή το ουροποιητικό σύστημα. Ωστόσο, η λοίμωξη δεν επηρέασε την συνολική ανταπόκριση στην αγωγή με γ-σφαιρίνη ή την έκβαση στα στεφανιαία αγγεία⁸. Από την άλλη μεριά, η έγκαιρη έναρξη χορήγησης γ-σφαιρίνης περιορίζει σημαντικά το ποσοστό εμφάνισης εκτασιών ή ανευρυσμάτων στα στεφανιαία στο 3-8%, και μάλιστα με δόσοεξαρτώμενο τρόπο⁹. Επομένως, σε κάθε παιδί με πυρετό που διαρκεί τουλάχιστον 4-5 μέρες χωρίς σαφή εστία βακτηριακής λοίμωξης με έστω και ένα εύρημα, όπως εξάνθημα ή επιπεφυκίτιδα ή στοματικές βλάβες, θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα ύπαρξης της νόσου Kawasaki και να χορηγείται η κατάλληλη αγωγή.

Η ασθενής μας δεν έλαβε παρά μέρος της πρώτης δόσης της γ-σφαιρίνης, εξαιτίας της εικόνας της σπηκτικής καταπληξίας με καρδιακή κάμψη, που την οδήγησε στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Αυτό ενδεχομένως ερμηνεύει την παράταση του πυρετού και πιθανόν την εμφάνιση βλάβης στα στεφανιαία αγγεία. Αν και η χορήγηση κορτικοστεροειδών είναι αμφιλεγόμενη στη νόσο Kawasaki, εντούτοις στην ασθενή χορηγήθηκε, με βάση τα στοιχεία μελετών που συνδέουν τη χρήση τους όχι μόνο με τη βελτίωση των συμπτωμάτων, αλλά και με την προστασία από περαιτέρω επιδείνωση των ανωμαλιών στα στεφανιαία αγγεία². Το ανεύρυσμα που τελικά δημιουργήθηκε υποχώρησε μέσα σε τέσσερις μήνες, όπως συμβαίνει στις μισές περιπτώσεις των ανευρυσμάτων μικρού και μεσαίου μεγέθους σε 1-2 έτη από την εκδήλωση της νόσου¹⁰.

Η ασθενής κατά τη νοσηλεία της παρουσίασε επιπρόσθετα εικόνα οξείας παγκρεατίτιδας που αντιμετωπίστηκε με ολική παρεντερική διατροφή. Πρόκειται για σπάνια εκδήλωση, αν και έχουν αναφερθεί φλεγμονώδεις αλλοιώσεις του οργάνου με τη μορφή IgA-πλάσμαδοκυτταρικής διήθησης γύρω από τον παγκρεατικό πόρο ή και στο παρέγχυμα σε ασθενείς με νόσο Kawasaki⁵. Σε μια αναδρομική ιαπωνική μελέτη σε 138 παιδιά με

νόσο Kawasaki, διαπιστώθηκε αυξημένη αμυλάση ορού σε 12 παιδιά, με κύρια προέλευση τους σιελόγόνους αδένες, όπως καταδείχτηκε από τον έλεγχο των ισοενζύμων¹¹. Στην περίπτωση της ασθενούς που παρουσιάζουμε, η παγκρεατική φλεγμονή θα μπορούσε να αποδοθεί σε συνυπάρχουσα λοίμωξη που ωστόσο δεν επιβεβαιώθηκε εργαστηριακά, ή στην ίδια τη νόσο Kawasaki, ή ακόμα και στη θεραπευτική αντιμετώπισή της με ασπιρίνη, παρακεταμόλη και φουροσεμίδη.

Μια ακόμη πιο ασυνήθιστη εκδήλωση της νόσου Kawasaki στην ασθενή μας ήταν το οίδημα οπτικής θηλής, με στάση και ελίκωση των αγγείων του αμφιβληστροειδούς και η παρουσία εξιδρωμάτων. Η πιο χαρακτηριστική εντόπιση της νόσου στους οφθαλμούς είναι η επιπεφυκίτιδα και ακολουθεί η ασυμπτωματική πρόσθια ραγοειδίτιδα, ενώ η συμμετοχή του οπίσθιου ημιμορίου του οφθαλμού είναι εξαιρετικά σπάνια¹². Οι αλλοιώσεις στους οφθαλμούς υποχωρούν χωρίς ειδική θεραπεία και χωρίς επιπτώσεις στην όραση των ασθενών, όπως συνέβη και στην περίπτωση που περιγράφουμε.

Συμπερασματικά, η νόσος Kawasaki είναι μια σχετικά συχνή και δυνητικά απειλητική για τη ζωή αγγειίτιδα στα παιδιά, και επομένως θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση κάθε παρατεινόμενου εμπυρέτου. Ακόμη και με ενδείξεις συνυπάρχουσας λοίμωξης, είναι σημαντικό να μην καθυστερεί η θεραπεία με γ-σφαιρίνη, προκειμένου να προληφθούν οι βλάβες των στεφανιαίων αγγείων. Είναι σημαντικό, επίσης, να τονιστεί ότι πέρα από τα κλασικά διαγνωστικά κριτήρια, η κλινική εικόνα της νόσου περιλαμβάνει και εκδηλώσεις από άλλα όργανα και συστήματα που δε θα πρέπει να κλονίζουν τη διάγνωση.

ABSTRACT

Multi-organ involvement in Kawasaki disease: a case-report

E. Volonaki¹, F. Chaliotis², S. Avlonitis¹, E. Efthimiou²

"Agia Sophia" Paediatric Hospital, Athens, Greece

Kawasaki disease (KD) is currently the leading

cause of acquired heart disease in children. KD is a systemic vasculitis of medium size arteries, with a predilection for the coronary arteries. Clinical manifestations other than its classical presentation should not undermine the diagnosis. We describe a 7-year-old girl with Kawasaki disease, who developed acute myocarditis and shock during the acute phase of her illness. A week later she was discharged from the intensive care unit with increased serum amylase and left coronary artery ectasia; whereas few days later she developed optic disc swelling and tortuosity of the retinal vessels. Two months after her initial presentation, most signs and symptoms had subsided, except for the coronary aneurysm. At four-month follow-up, she underwent cardiac catheterization, which showed total regression of the coronary lesions.

Hellenic Rheumatology 2008, 19(3):242-246

Key words: *vasculitis, Kawasaki disease, myocarditis, shock, pancreatitis, optic disk swelling.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Royle J, Burgner D, Curtis N. The diagnosis and management of Kawasaki disease. *J Pediatr Child Health* 2005; 41:87-93.
2. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on rheumatic fever, endocarditis and Kawasaki disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004; 114:1708-33.
3. Rowley AH. Finding the cause of Kawasaki disease: a pediatric infectious diseases research priority. *J Infect Dis* 2006; 194:1635-7.
4. Rowley AH, Schulman ST. Kawasaki syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:405-14
5. Rowley AH, Schulman ST, Mask CA, Finn LS, Terai M, Baker SC, et al. IgA plasma cell infiltration of proximal respiratory tract, pancreas, kidney and coronary artery in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2000; 182:1183-91.
6. Meissner H Cody, Leung YM Donald. Kawasaki syndrome: where are the answers? *Pediatrics* 2003; 112:672-6.
7. Kousaku Matsubara, Takashi Fukaya. The role of superantigens of group A Streptococcus and Staphylococcus aureus in Kawasaki disease. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20:298-303.
8. Benseler SM, McCrindle BW, Silverman ED, Tyrell PN, Wong J, Yeung SM Rae. Infections and Kawasaki disease: implications for coronary artery outcome. *Pediatrics* 2005; 116:760-6.
9. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986; 315:341-7.
10. Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996; 94:1379-85.
11. Takeshi Asano, Nobuko Sasaki, Kentaroh Yashiro, et al. Acute pancreatitis with Kawasaki disease: analysis of cases with elevated serum amylase levels. *Eur J Pediatr* 2005; 164:180-1.
12. Anand S, Yang YC. Optic disc changes in Kawasaki disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2004; 41:177-9.