

KAWASAKIHO CHOROBA

MUKOKUTÁNNÍ SYNDROM LYMFATICKÝCH UZLIN

DĚTSKÁ POLYARTERITIS

Def: Kawasakiho choroba je horečnaté onemocnění dětí, vyznačující se výskytem vaskulitidy velkých koronárních cév s možností jejich dilatace, tvorbou aneurysmat, trombos, ruptury nebo ischemie myokardu. Kawasakiho choroba byla poprvé popsána u japonských dětí po 2. světové válce, nicméně, tento stav nemůže být pokládán za něco jiného, než byla dřívější a méně častá choroba označovaná jako dětská polyarteritida. Na celosvětově rozšířenou Kawasakiho chorobu se nyní pohlíží jako na nemoc, která napadá děti různých ras a zcela evidentně je na vzestupu.

Tento stav se vyskytuje jak ojediněle, tak i v epidemiích, obecně u dětí pětiletých nebo mladších, vzácněji i u dospělých. Přenos z osoby na osobu zaznamenán nebyl. Etiologie zůstává neznámá. Dřívější teorie, které předpokládaly úlohu retrovirů či rickettsií, nebyly doposud prokázány a neexistuje ani žádný jasný důkaz, který by podpořil myšlenku, že změny v imunitě hrají ústřední roli v patogenezi choroby.

KLINICKÉ PROJEVY

Diagnóza je založena na průkazu typických klinických znaků (tab. 1). Vyskytují se rovněž atypické případy, projevující se pouze horečkou, vyrážkou, nastříknutím spojivek a faryngeálními příznaky, leč později se projeví charakteristickým postižením koronárních artérií. Choroba vzácně postihuje pacienty i před dovršením jednoho roku věku a mohou se k ní přidružit i další příznaky (např. gastroenteritida, viróza, sepse). Pacienti mají vysokou úmrtnost.

Začátek je obvykle rychlý, ohlašuje se prudkým nástupem vysoké horečky (většinou více než 40 °C), která neklesá, trvá je-

den i více týdnů a léčba antibiotiky nemá odezvu. Jiné charakteristické nálezy zahrnují oboustranný zánět spojivek bez sekrece, suché, zarudlé, rozpraskané rty, malinový jazyk (podobný můžeme vidět u streptokokových infekcí) a nastříknutí sliznice orofaryngu. Lymfadenopatie může zasáhnout jednu nebo vzácněji několik uzlin, hlavně krčních, ojediněle může být i generalizovaná. Uzliny jsou nezanícené, mohou být velké a často jsou palpačně necitlivé. Zarudlé kožní vyrážky mohou postihnout trup, obličej nebo končetiny. Vyrážka může mít podobu makulopapulární, morbilliformní nebo erythema multiforme. Nespecifické zarudlé, olupující se perineální výsevy jsou přítomny u mnoha pacientů v průběhu prvního týdne onemocnění. Po několika dnech choroby jsou ruce a nohy postiženy bolestivým vodnatým otokem. Olupování kůže z konečků prstů rukou a nohou, z dlaní a chodidel se objevuje zejména v průběhu 2. až 3. týdne choroby (tab. 2). Olupování kůže se může objevit i na jiných oblastech těla. Může se vyskytnout i přechodná artritida, a to zvláště u starších dětí. Bolestivé otékání kloubů je zpravidla symetrické a postihuje jak malé, tak i velké klouby. Mezi další akutní projevy patří průjem, zvracení, bolesti břicha, hydroks žlučníku, myositis, zánět močovodu se sterilní pyurií, zánět středního ucha, ulcerativní stomatitis, kašel (někdy spojený s plicní infiltrací), rhinorrhea, aseptická meningitida, neurologické záchvaty, obrny hlavových a periferních nervů, hepatosplenomegalie. Iridocyklitida je častá u dětí po vyšetření štěrbinovou lampou. Téměř všechny postižené děti jsou dráždivější a mnoho z nich může mít změněné mentální stavy. Při fyzikálním vyšetření se příležitostně mohou objevit aneurysmata velkých periferních artérií (axilární, popliteální) a známky ohrožení drobnějších cév.

Postižení srdce je nejdůležitějším projevem Kawasakiho choroby. 10 - 40 % dětí vykazuje znaky koronární vaskulitidy v průběhu prvních dvou týdnů nemoci. Mezi tyto příznaky patří rozšíření nebo tvorba aneurysmat koronárních cév, což je vidět na dvojrozměrné echokardiografii. Tento test by se měl provádět

u všech dětí s již diagnostikovanou nebo suspektní Kawasakiho chorobou, a to v době, kdy se onemocnění projeví, a pak znovu během prvních dvou týdnů nemoci. Mezi příznaky koronární arteritidy patří ischemie myokardu nebo vzácněji zjevný infarkt myokardu či ruptura aneurysmatu. Někdy je přítomna i perikarditida, myokarditida, endokarditida, selhání srdce a arytmie.

LABORATORNÍ NÁLEZY

Diagnostické testy neexistují. Leukocytosa s převahou nezralých forem a trombocytosa se projeví ve 2. až 3. týdnu. Běžná je rovněž anemie. Hodnoty sedimentace a hladiny CRP jsou obvykle velmi zvýšené. Testy na autoprotilátky včetně ANA a RF jsou negativní. Hladiny hemolytických komplementů jsou normální nebo vysoké. Může být přítomna lehká proteinurie a pyurie, či pleocytosa mozkomíšního moku. Sérové hladiny jaterní transaminas a bilirubinu bývají lehce zvýšeny.

Vyšetření srdce ve formě RTG hrudníku, EKG a echokardiogramu jsou životně důležitá pro klasifikaci zdravotního stavu všech pacientů. Pro diagnostiku postižení koronárních cév a odhalení jejich dilatace i aneurysmat je z uvedených metod nejužitečnější dvojrozměrná echokardiografie. Toto vyšetření by mělo být provedeno na úvod a je třeba jej u všech pacientů opakovat.

Také arteriografie koronárních cév nám může odhalit postižení Kawasakiho chorobou, nicméně k této invazivní metodě se rutinně neuchylujeme. Arteriografii širších centrálních cév lze příležitostně využít k potvrzení klinických nálezů.

Histologické změny z nekropsie od pacientů s fatálním postižením zahrnují výrazné infiltráty zánětlivými buňkami v médiu, intimě širokých věnčitých cév a jiných hlavních cév a obstrukci arterií destičkovými tromby. Tyto změny se velice podobají oněm nečasným stavům, které jsou neoddelitelné od Kawasakiho choroby a dříve byly zvány dětskou nodosní periarteritidou.

DIAGNÓZA

Diagnóza se opírá charakteristické klinické znaky. Diagnostické laboratorní testy neexistují, přesto, že projevy na věnčitých tepnách zachycené echokardiografií jsou velice sugestivním znakem tohoto stavu. Projevy a diagnóza nemoci závisí na stádiu Kawasakiho choroby (tab. 2).

Diferenciální diagnostika zahrnuje spálu, syndrom toxického šoku, E-B virosu, juvenilní revmatoidní artritidu, spalničky, akro-dynii, horečku Skalických hor (americkou skvrnivku), polékové reakce, Stevens-Johnsonův syndrom a jiné vaskulitidy (tab. 3).

PROGNÓZA

Obecně lze říci, že léčbu je možno ukončit u pacientů, u nichž nezjistíme koronární vaskulitidy. Recidivy jsou spíše výjimkou. Většině dětí s prokazatelným postižením srdce se daří zdánlivě dobře, avšak jejich dlouhodobou prognózu neznáme. V dřívějších japonských zápisech 1 - 2 % všech dětí s Kawasakiho chorobou zemřelo na kardiální komplikace, nejčastěji během 1 - 2 měsíců od vypuknutí nemoci. V současnosti je několik málo záznamů, které detailně popisují pozdější výskyt aneurysmat velkých cév (jiných než koronárních).

LÉČBA

V průběhu aktivní horečnaté fáze může Kawasakiho choroba na léčbu intravenosně podaným gamaglobulinem odpovědět výrazným zlepšením. Horečka a ostatní doprovodné systémové projevy často ustupují do 24 hodin od zahájení léčby. Navíc - kontrolované studie ukazují, že časně podaná intravenosní léčba gamaglobulinem předchází postižení koronárních cév, jak je prokazatelné echokardiografií.

Doporučené dávkovací schéma sestává z intravenosní infuze gamaglobulinu (2 g/kg) podané jako jednotlivá dávka po 10 - 12 hodinách. Léčba podaná do 10 dnů od nástupu choroby má význam pro prevenci postižení věnčitých tepen. Účinná bývá i léčba podaná po 10 dnech od nástupu projevů (horečka a vysoká FW). Pacientům často přinese symptomatickou úlevu. Vedlejší účinky

intravenosní léčby gamaglobulinem jsou ojedinělé a patří mezi ně anafylaxe, třesavka, horečka, bolesti hlavy a svalů.

Léčba salicyláty je rovněž indikována během febrilní fáze nemoci. Požadovaná terapeutická sérová koncentrace je 20 - 30 mg/dl. Avšak může být obtížné jí dosáhnout i při tak vysokých dávkách salicylátů, jako je 100 mg/kg/24 hodin. Pokračování v léčbě nízkými jednotlivými dávkami salicylátů (5 mg/kg/24 hodin) pro jejich antitrombotické (protidestičkové) účinky je u dětí bez koronárních lézí oprávněné ještě 6 až 8 týdnů po ústupu aktivní fáze choroby. Poté by se mělo pokračovat nízkou dávkou acylpyrinu (s dipyridamolem či bez něho), než koronární postižení odezní. Některé autority přidávají heparinovou nebo warfarinovou (Coumadin) léčbu pacientům s přetrvávajícími rozsáhlými nebo mnohočetnými (neobstruktivními či obstruktivními) aneurysmaty.

Pečlivá a opakovaná sledování hodnot zátěžových testů, výsledků echokardiografie a současně angiografie jsou oprávněná u těch dětí, které mají významné reziduální změny věnčitých cév. Dopad těchto změn (věnčitých cév) na výskyt a závažnost aterosklerosy koronárních tepen není v pozdějším životě znám.

Kortikosteroidní léčba se u Kawasakiho choroby užívá jen ojediněle, někdo ji však považuje za kontraindikovanou.

Trombolysa Streptokinasou je indikována pro pacienty v aktivním stádiu trombózy věnčitých tepen a periferní arteriální ischemie může být léčena trombolytickými preparáty a infusí prostaglandinu E.

Operace (aorto-koronární arteriální bypass štěpy z arteria mamma interna nebo vena saphena) je užitečná v léčbě symptomatických pacientů s těžkým (> 75 %) stenotickým uzávěrem.

Tabulka 1 - DIAGNOSTICKÁ KRITERIA KAWASAKIHO CHOROBY

- | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>A Horečka přetrvávající alespoň 5 dnů</p> <p>B Přítomnost čtyř z následujících pěti podmínek:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Oboustranné nezánnětlivé nastříknutí spojivek.2. Změny sliznice orofaryngu, zahrnující infikovaný hltan, infikované a/nebo suché rozpraskané rty, malinový jazyk.3. Změny periferie končetin, jako jsou otoky a/nebo zarudnutí na rukou nebo nohou, olupování, obvykle začínající v okolí nehtů .4. Vyrážka, nejprve na trupu; polymorfní, avšak bez puchýřků.5. Krční lymfadenopatie. <p>C Nemoc nelze vysvětlit jinými dosud známými chorobnými procesy.</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tabulka 2 - KAWASAKIHO SYNDROM: stádia nemoci, komplikace, stupeň arteritidy u neléčených pacientů

	Akutní	Subakutní	Rekonvalescence	Chronické stádium
TRVÁNÍ CHOROBY	1 - 11 dní	11 - 21 dní	21 - 60 dní	může trvat léta
KLINICKÉ NÁLEZY	Horečka, konjunktivitida, změny v ústech, na končetinách, dráždivost, vyrážka, krční lymfadenopatie, vysoká FW	Trvání dráždivosti, horečky Normalizace většiny klinických nálezů Vývoj palpovatelných aneurysmat	Úprava většiny klinických nálezů Přetrvávat mohou: aneurysmatické rozšíření periferních cév, konjunktivitida	
KOMPLIKACE	Časná artritida Myokarditida Perikarditida Mitrální insuficience Městnavé srdeční selhání Iridocyklitida Sterilní pyurie	Koronární aneurysmata Pozdní artritida Mitrální insuficience Hydrops žlučníku Olupování konečků prstů a nohou Trombocytosa Koronární trombosa s infarktem	Přetrvávat mohou: koronární a periferní aneurysmata, artritida, Normalizace reaktantů akutní fáze	Může se vyvíjet: angina pectoris koronární stenosa insuficience myokardu
ZMĚNY NA ARTERIÍCH	Perivaskulitida Vaskulitida arteriol, kapilár a venul Zánět intimy středních a velkých arterií	Aneurysmata, tromby, stenosa středních arterií, panvaskulitida edém cévní stěny Myokarditida (méně významná)	Ústup zánětů cév	Jizvení Ztlušťování intimy cév
PŘÍČINY ÚMRTÍ	Myokarditida	Infarkt myokardu Ruptura aneurysmatu Myokarditida	Infarkt myokardu Ischemická choroba srdeční	Infarkt myokardu

Tabulka 3 - VASKULITIDY U DĚTÍ

	<i>Henoch-Schönlenův sy</i>	<i>Kawasakiho choroba</i>	<i>Polyarteritís a variace</i>	<i>Takayasuova choroba</i>
POHLAVÍ	<i>Chlapci 2:1</i>	<i>Bez predilekce</i>	<i>Chlapci více než dívky</i>	<i>Dívky více než chlapci</i>
VĚK PACIENTA	<i>Nad 2 roky</i>	<i>Zpravidla do 5 let</i>	<i>Kdykoli (vzácně)</i>	<i>Starší děti (vzácně)</i>
KLINICKÉ CHARAKTERISTIKY	<i>Zarudlá vyrážka Angioedém Artritis Bolest břicha Nefritis</i>	<i>Horečka, konjunktivitida, změny v ústech, otékání a olupování dlaní a chodidel, vyrážka, cervikální adenopatie, koronární vaskulitida</i>	<i>Kožní či multisystémové onemocnění Granulomy horních cest dýchacích nebo plic (Wegenerovy)</i>	<i>Hypertense Absence pulsu Rozmanité revmatické obtíže</i>
LABORATORNÍ CHARAKTERISTIKY	<i>Zvýšené S-IgA o 50 % IgA depozita ve tkáních</i>	<i>Trombocytosa Anomálie koronárních cév na echokardiografii</i>	<i>Žádné specifické zvláštnosti, kromě histologie nebo arteriografie</i>	<i>Žádné specifické zvláštnosti, kromě histologie nebo arteriografie</i>
PATOGENEZE	<i>Může následovat po streptokokové nákaze či po expozici léku</i>	<i>Neznámá</i>	<i>Může následovat po infekčních nemocech Imunokomplexy (hepatitis B)</i>	<i>Běžnější u Asiátů</i>
DIAGNÓZA	<i>Klinická</i>	<i>Klinická</i>	<i>Klinická Průkaz vaskulitidy: biopsie či arteriografie</i>	<i>Zahrnuje projevy na aortě či velké centrální cévě</i>
PŘIROZENÝ VÝVOJ	<i>Limitováno samo sebou Příležitostně recidivující Zřídka chronická (renální postižení)</i>	<i>Limitováno samo sebou Smrtelná v 1-2 % Dlouhodobé postižení koronárních a velkých cév</i>	<i>Chronická Může být smrtelná</i>	<i>Chronická, často progresivní Může být smrtelná</i>
LÉČBA	<i>Symptomatická Příležitostně kortikosteroidy</i>	<i>Gamaglobulin intravenosně Aspirin</i>	<i>Kortikosteroidy Cytostatika</i>	<i>Kortikosteroidy Cytostatika Arterektomie</i>