

Osiejewska Aleksandra, Wojtachnio Dominika, Bartoszewicz Jakub, Grądzik Anna, Nowakowska Izabela, Kudan Małgorzata, Gorajek Anna. Kawasaki disease: a comprehensive review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(8):317-327. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.08.032>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.08.032>
<https://zenodo.org/record/6956917>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 19.07.2022. Revised: 27.07.2022. Accepted: 03.08.2022.

Kawasaki disease: a comprehensive review

Aleksandra Osiejewska¹, Dominika Wojtachnio¹, Jakub Bartoszewicz¹, Anna Grądzik¹, Izabela Nowakowska², Małgorzata Kudan³, Anna Gorajek³

1. University Clinical Center, Medical University of Warsaw, 02-097, Warsaw, Poland
2. Wolski Hospital Dr. Anna Gostyńska, 01-2011, Warsaw, Poland
3. Hospital of the Ministry of Interior and Administration, 02-507, Warsaw, Poland

Corresponding author: Aleksandra Osiejewska, aleksandraosiejewska@gmail.com

ORCID ID and e-mail:

Aleksandra Osiejewska: <https://orcid.org/0000-0002-1729-9905>; aleksandraosiejewska@gmail.com
Dominika Wojtachnio: <https://orcid.org/0000-0002-1536-8268>; wojtachnio.d@gmail.com
Jakub Bartoszewicz: <https://orcid.org/0000-0003-1775-5648>; kuba.bartoszewicz123@gmail.com
Anna Grądzik: <https://orcid.org/0000-0002-8457-5172>; anna.gradzik123@gmail.com
Izabela Nowakowska: <https://orcid.org/0000-0002-3729-3359>; iza.nowakowska77@gmail.com
Małgorzata Kudan: <https://orcid.org/0000-0001-6463-6735>; malgorzata.kudan@gmail.com
Anna Gorajek: <https://orcid.org/0000-0002-8043-2246>; agorajek@vp.pl

ABSTRACT

Introduction and purpose: Kawasaki disease is an acute, self-limited vasculitis of medium arteries, and it affects children under 5 years old. It can lead to coronary artery aneurysms.

Brief description of the state of knowledge: Pathogenesis of Kawasaki disease is unclear. The diagnosis is based on the clinical findings. The characteristic symptoms are polymorphous skin rashes, conjunctivitis, erythema, dryness, cracking and bleeding of the lips, erythema and swelling of palms and soles and cervical lymphadenopathy. Kawasaki disease is defined as a fever for 5 days accompanied by 4 or more of the diagnostic symptoms described above. The classic diagnosis is based on the exclusion of other diseases too. The diagnosis of incomplete Kawasaki disease is suggested if less than 4 main clinical features are found. It is the most common cause of acquired heart disease in children. Kawasaki disease can lead to coronary

artery aneurysm, myocarditis and pericarditis so it is very important to treat this illness correctly. Basic treatment is a single infusion of intravenous immunoglobulin and high-dose aspirin. Recurrent Kawasaki disease (persistent fever after first line treatment with IVIG and aspirin) requires the same treatment as used for the first episode. Corticosteroids and immunomodulating therapies can be used as second and third line options. Quick recognition and early treatment result in a reduction of coronary artery abnormalities.

Conclusion: This article reviews basic informations, history, epidemiology, pathophysiology, clinical presentation, diagnostic criteria, complications and treatment of Kawasaki disease.

Key words: “Kawasaki disease”, “IVIG”, “aspirin”, “coronary aneurysm”, “vasculitis”

Wstęp

Choroba Kawasaki jest chorobą zapalną naczyń, która może prowadzić do powstania tętniaków tętnic wieńcowych. Jest to dość częste schorzenie w gabinecie lekarza pediatry, szczególnie wśród dzieci poniżej 5 roku życia. Celem tej pracy jest przedstawienie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w chorobie Kawasaki.

Podstawowe informacje o chorobie Kawasaki

Choroba Kawasaki jest chorobą zapalną naczyń krwionośnych, głównie średniego kalibru. Najczęściej chorują na nią niemowlęta i małe dzieci [1]. Charakterystycznymi objawami są gorączka, wysypka, zapalenie spojówek, rumień i obrzęk rąk i stóp oraz powiększenie szyjnych węzłów chłonnych [2]. Największa zachorowalność występuje poniżej piątego roku życia. Etiologia choroby Kawasaki pozostaje nieznana, chociaż zaproponowano wiele teorii dotyczących patofizjologii tej choroby. Prawidłowa diagnoza jest niezbędna do właściwego leczenia pacjenta oraz zapobiegania powikłaniom [3].

Historia choroby Kawasaki

W styczniu 1961 r. dr Tomisaku Kawasaki- japoński pediatra- zetknął się ze swoim pierwszym przypadkiem choroby. Był to 4-letni chłopiec z wysoką gorączką od 2 tygodni, obustronnym przekrwieniem spojówek, wysuszonymi, zaczerwienionymi i krwawiącymi ustami, językiem truskawkowym oraz limfadenopatią szyjną. Polimorficzna wysypka była obecna na całym jego ciele. W ciągu następnych 2 tygodni nastąpiło błoniaste złuszczenie dłoni i stóp. Przypadek ten przedstawiono na spotkaniu oddziału pediatrycznego. Chorobę różnicowano z atypową szkarlatyną bądź sugerowano łagodniejsze formy zespołu Stevensa-Johnsona. Ostatecznie nie postawiono diagnozy. Kolejny pacjent z chorobą Kawasaki pojawił się u pediatry rok później, w 1962 r., 2-letni chłopiec, który zgłosił się z podobnymi objawami. Do końca 1962 roku, dr Kawasaki natknął się na następne 5 przypadków. Opisał wspomnianych pacjentów w gazecie bez pozytywnego odzewu. W ciągu kolejnych 5 lat pediatra zaobserwował kolejne 50 przypadków z podobnymi objawami. Opublikował artykuł na ten temat zatytułowany ‘Acute febrile musculocutaneous lymph node syndrome: clinical observation of 50 cases’ w Japanese Journal of Allergy w roku 1967. Jego praca zyskała uznanie zachodniej części świata dopiero 35 lat później [3]. Udokumentowano wtedy przypadki nagłej śmierci sercowej po rozpoznaniu choroby Kawasaki. Pierwsze zgłoszone przypadki poza Japonią miały miejsce na Hawajach na początku lat 70 [4].

Epidemiologia

Wykazano, że choroba Kawasaki stanowi 23% wszystkich zapaleń naczyń u dzieci. Jest drugim, wieloukładowym zapaleniem naczyń w okresie niemowlęcym i dziecięcym, zaraz po płamicy Schönleina Henocha. Choć zaobserwowano różnice w rozpowszechnieniu się choroby to wiele czynników ryzyka wydaje się względnie stałych [5]. Są to płeć męska [4], sezonowość (podwyższona zachorowalność zimą i wczesną wiosną w strefie klimatu umiarkowanego i piki zachorowalności w lato w krajach azjatyckich) [2]. Około 75% przypadków występuje u dzieci poniżej 5 roku życia [5]. Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat są najbardziej podatne, ze szczytem zachorowalność u dzieci w wieku 9–11 miesięcy [2]. Zaobserwowano zwiększoną częstość choroby u osób z pochodzenia azjatyckiego [5]. Ostatnie japońskie badania wskazują na wzrost wskaźnika zapadalności z 218, 6 na 100 000 osób w 2008 r. do 243, 1 i 330, 2 odpowiednio w 2011 i 2015 roku. W USA częstość występowania pozostaje relatywnie stabilna [4].

Patofizjologia

Przyczyna choroby Kawasaki jest nadal w dużej mierze nieznana [6]. Przypuszcza się, że to schorzenie wynika z ekspozycji genetycznie uwarunkowanej osoby na czynnik zakaźny. W związku z tym dwie potencjalne etiologie: genetyczna i infekcyjna powinny być postrzegane jako komplementarne, a nie sprzeczne [5].

Choć z chorobą nie powiązано żadnych konkretnych patogenów, to przeważa przekonanie, że jest to choroba związana z reakcją immunologiczną na wirusa bądź bakterię. Podejrzewa się, że mogą to być między innymi: Parvovirus, Staphylococcus aureus, wirus Epsteina–Barr, Chlamydia i Mycobacteria [7]. Za tą teorią przemawia ekspozycja na patogeny, sezonowość choroby, występowanie rodzinne i młody wiek. Większość pacjentów przed zdiagnozowaniem u nich choroby Kawasaki miało wcześniej objawy infekcji wirusowej. Szczytowa częstość występowania choroby Kawasaki nakłada się z największym zachorowaniem na choroby infekcyjne. Rozkład wieku zbiega się z czasem, w którym dzieci są bardziej podatne na choroby zakaźne. Wykazano, że karmienie piersią i szczepienia chronią przed rozwojem choroby Kawasaki [6].

Obecność skupisk rodzinnych i zwiększona częstość występowania w populacji azjatyckiej wskazują na obecność komponentu genetycznego. W różnych populacjach ustalono asocjacje z wariantami genetycznymi m.in. BLK, CASP3, FCGR2A bądź CD40. Genetyczne warianty w szlaku transformującego czynnika wzrostu (TGF) są związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju tętniaków tętnic wieńcowych w populacji europejskiej. Wydaje się, że ryzyko genetyczne dla rozwoju choroby Kawasaki i tętniaków wieńcowych może być pod wpływem wariantów w kilku genach [1].

Podsumowując, układ odpornościowy reaguje nadmiernie i inicjuje kaskadę czynników zapalnych, takich TNF-alfa, interleukiny, limfocyty Th i limfocyty Tc. Jednocześnie dochodzi do regulacji w dół limfocytów T regulatorowych i innych czynników przeciwzapalnych. Z nieznanymi przyczynami u pacjentów z chorobą Kawasaki ta kaskada jest szczególnie ukierunkowana na śródbłonek naczyniowy.

Patofizjologię choroby Kawasaki charakteryzują trzy procesy patologiczne w naczyniach:

- Ostra martwica, w której pośredniczą neutrofile
- Naciek limfocytarny ścian naczyń, co powoduje późniejsze zapalenie naczynia.
- Skutkuje to postępującym zwężeniem zmian w świetle naczynia, osłabieniem ścian naczynia, wywołaniem tętniaka i/lub zwężeniem tętnicy [6].

Arteriopatia

Choroba Kawasaki charakteryzuje się ostrym, samoograniczającym się, uogólnionym stanem zapalnym w tętnicach średniego kalibru [8]. Prowadzi to do objawów z różnych układów i narządów: wątroba (zapalenie wątroby), płuca (śródmiaższowe zapalenie płuc), przewód pokarmowy (ból brzucha, wymioty, biegunka), opony mózgowo-rdzeniowe (aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, drażliwość), serce (zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia), dróg moczowych (ropomocz), trzustki (zapalenie trzustki) i limfadenopatia [9].

Zaproponowany model arteriopatii w chorobie Kawasaki obejmuje trzy powiązane ze sobą procesy patologiczne: martwicze zapalenie tętnic, podostre/przewlekłe zapalenie naczyń i proliferacja miofibroblastów [10].

W pierwszym procesie dominują neutrofile wydzielające elastazy, które niszczą ścianę tętnicy do przydanki, powodując tętniaki. Proces kończy się w ciągu 2 tygodni od początku gorączki [9, 10]. Drugi proces to podostre/przewlekłe zapalenie naczyń charakteryzujące się asynchroniczną infiltracją limfocytów, komórek plazmatycznych i eozynofili oraz makrofagów. Zaczyna się w ciągu pierwszych 2 tygodni po wystąpieniu gorączki, ale może trwać miesiącami lub latami u niektórych pacjentów i jest ściśle powiązany z trzecim procesem [9]. Proliferacja miofibroblastów jest procesem patologicznym, w którym pośredniczy TGF-beta. Polimorfizmy w szlaku TGF-beta wiążą się ze zwiększoną podatnością do powstawania tętniaków u pacjentów z chorobą Kawasaki. Dochodzi do zwężenia światła i wynikającym z tego niedokrwieniem mięśnia sercowego. Charakterystyczna jest obecność warstwowej skrzepliny ze zwapnieniem w tętniakach, która wykrywana jest w tomografii komputerowej [10].

Kryteria rozpoznania

Nie istnieje żaden test diagnostyczny choroby Kawasaki. Japoński Minister Zdrowia wraz z komisją ustalił jasne kryteria diagnostyczne, które zostały przyjęte przez American Heart Association (AHA) [11]:

Kryteria diagnostyczne według American Heart Association (AHA):

- Wykluczenie innych chorób o podobnym obrazie klinicznym [12].
- Gorączkę trwającą co najmniej 5 dni i dodatkowo 4 z 5 następujących:
 - obustronne zapalenie spojówek;
 - wysypka polimorficzna;
 - powiększenie węzłów chłonnych szyjnych, w tym co najmniej 1 węzeł > 15 mm;
 - zmiany na kończynach- obrzęk, rumień dłoni, złuszczenie skóry;
 - zmiany na błonie śluzowej- język truskawkowy, rumień gardła, popękane wargi [13].

Tab. 1 Kryteria diagnostyczne choroby Kawasaki [12]

KRYTERIUM	OPIS
gorączka	Nawracająca. Szczytowe temperatury mogą być wyższe niż 40 stopni C.
obustronne zapalenie spojówek	Obustronne. Rozpoczyna się wkrótce po wystąpieniu gorączki i szybko ustępuje. Rzadko związany z światłowstrętem lub bólem oka.
wysypka polimorficzna	Najczęściej nieswoista, rozlana, wykwity grudkowo-plamiste.
powiększenie węzłów chłonnych szyjnych	Zwykle jednostronne. Co najmniej jeden zajęty węzeł chłonny o średnicy co najmniej 1,5 cm.
zmiany na kończynach	Rumień dłoni i stóp. Stwardnienie dłoni lub stóp, czasem bolesne. Złuszczenie skóry kończyn.
zmiany na błonie śluzowej	Zaczerwienienie, suchość, pękanie i krwawienie ust. Język truskawkowy. Rozlany rumień błony śluzowej jamy ustnej i gardła

Choroba Kawasaki o niepełnym obrazie klinicznym jest definiowana jako utrzymująca się gorączka od 5 dni, ale towarzyszy im mniej niż 4 objawy diagnostyczne opisane powyżej [13].

Fazy choroby Kawasaki

Choroba Kawasaki ma cztery stadia: ostry gorączkowy, podostry, rekonwalescencyjny i przewlekły. Ostra gorączka charakteryzuje się temperaturą wyższą niż 39 st. C, może być wyższa nawet niż 40 st. C. W tej fazie, która potrwa od 1 do 2 tygodni bez leczenia, występują podstawowe objawy choroby Kawasaki. Gdy gorączka i inne objawy zaczynają zanikać, zaczyna się faza podostra. W tej fazie dziecko jest najbardziej zagrożone nagłą śmiercią z powodu zapalenia naczyń wieńcowych w połączeniu ze znacznie podwyższoną liczbą płytek krwi i stanem hiperkoagulacji. Faza rekonwalescencji rozpoczyna się około 4 do 6 tygodnia. Wtedy znikają wszystkie oznaki choroby. Trwa, dopóki wykładniki ostrej fazy nie powrócą do normy. Faza przewlekła obejmuje długoterminowe leczenie dzieci, u których występują nieprawidłowości tętnic [13, 14].

Badania laboratoryjne oraz badania dodatkowe

Jeśli podejrzewamy chorobę Kawasaki to należy pobrać badania laboratoryjne takie jak: morfologia krwi, CRP, OB, prokalcytonina, ALT, AST, GGTP, kreatynina, białko całkowite, albuminy, sód, potas, chlorki, immunoglobuliny, profil lipidowy, badanie ogólne moczu, posiew krwi, posiew moczu, strep- test, anty-EBV IgG i IgM, anty-CMV IgG i IgM. Z badań dodatkowych elektrokardiogram, RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej oraz echokardiografia [13].

Tab. 2 Wyniki, które będą nieprawidłowe w ciągu pierwszych 7-10 dni i przemawiać będą za chorobą Kawasaki [11,15]:

Morfologia krwi	leukocytoza z neutrofilią (co najmniej 50% przypadków), postępująca niedokrwistość (zwykle normochromiczna i normocytarna), zwiększenie liczby płytek krwi (maksymalnie drugi lub trzeci tydzień choroby, więc parametr nieprzydatny diagnostycznie) [11]
Mocz	Leukocyturia bez bakteriurii [15]
Białka ostrej fazy	Podwyższone CRP (>35 mg/l w 80% przypadków), podwyższone OB. (>60 mm/h w 60% przypadków). OB może być jeszcze wyższe po podaniu IVIG [11,15]
Biochemia	Hiponatremia [15], hipoalbuminemia, podwyższone enzymy wątrobowe (w szczególności aminotransferaza alaninowa) i nieprawidłowy profil lipidowy (może pogorszyć się po podaniu IVIG) [11]
Płyn mózgowo-rdzeniowy	Pleocytoza płynu mózgowo-rdzeniowego [15], zwykle limfocytowa z prawidłowym poziomem białka i glukozy [11]
EKG	Obniżony woltaż QRS, spłaszczone załamki T i wydłużone odstępy QT- te zmiany są prawie zawsze odwracalne. Mogą pojawić się arytmie, w tym blok serca. W nieleczonych dużych tętniakach tętnic wieńcowych EKG może ujawnić zawał mięśnia sercowego w wyniku zakrzepicy naczyń wieńcowych [11]
ECHO serca	Obniżona funkcja lewej komory, niedomykalność zastawki mitralnej i wysięk w osierdziu. Poszerzanie tętnic wieńcowych rozpoczyna się średnio 9-10 dni po wystąpieniu gorączki i występuje w 30-50% przypadków [11]

Po 2 i 6 tygodniach należy powtórzyć ECHO serca, morfologię krwi oraz CRP [13].

Zmiany kardiologiczne i badania obrazowe serca

Echokardiografia przekłatkowa jest metodą z wyboru do wykrywania tętniaków tętnic wieńcowych i innych nieprawidłowości serca w chorobie Kawasaki. Należy wykonać badanie, gdy tylko objawy pacjenta wskazują na tę diagnozę [15].

Ocena parametrów echokardiograficznych w ECHO 2D z Dopplerem: średnica światła tętnic wieńcowych i ich gałęzi- ocena obecności tętniaków. Oblicza się Z-score dla każdej tętnicy wieńcowej. Poszerzenie tętnic wieńcowych określono jako Z-score powyżej 2 [13].

Według definicji AHA: tętniak tętnicy wieńcowej to miejscowe poszerzenie światła naczynia o średnicy większej niż największa średnica dowolnego naczynia powiększona 1,5 razy [14].

Tabela 3. Klasyfikacja tętniaków [14]

małe	średnica < 5 mm
średnie	średnica 5–8 mm
olbrzymie	średnica > 8 mm

W celu określenia lokalizacji skrzeplin wykorzystuje się echokardiografię trójwymiarową, chociaż jest to trudniejsze do wykonania u mniejszych dzieci z wyższą częstością serca.

Obrazowanie za pomocą radionuklidów jest przydatne w ocenie nasilenia choroby wieńcowej, ale jest zarezerwowane do oceny perfuzji serca u osoby z utrzymującymi się zmianami.

Angiografia wieńcowa metodą rezonansu magnetycznego jest pomocna w celu uwidocznienia zwężenia tętnicy wieńcowej, skrzepliny i przerostu błony wewnętrznej w trudnych do zobrazowania lokalizacjach [15].

Zmiany niekardiologiczne

Bardzo często u dzieci z chorobą Kawasaki występują zapalenie i ból stawów. Mogą pojawić się już w pierwszym tygodniu i mają skłonność do obejmowania wielu stawów. Ponadto dolegliwości mogą dotyczyć przewodu pokarmowego. Dzieci narzekać będą na nudności i wymioty, ból brzucha i biegunkę. Dzieci z chorobą Kawasaki będą też bardziej drażliwe niż w innych schorzeniach [12].

Różnicowanie

Objawy kliniczne choroby Kawasaki są niespecyficzne, dlatego należy wykluczyć inne możliwe schorzenia. Diagnostyka różnicowa obejmuje: infekcje wirusowe takie jak odra [12] infekcje enterowirusowe [13] szkarlatyna, zespół wstrząsu toksycznego, reakcje nadwrażliwości na leki, gorączka plamista Gór Skalistych, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów [12], angina paciorkowcowa, mononukleozą zakaźną, zespół Stevensa-Johnsona, różyczka, choroba posurowicza [13], gronkowcowy zespół oparzonej skóry [15].

Atypowe Kawasaki

Atypowe Kawasaki występuje u dzieci z gorączką trwającą powyżej 5 dni i różnymi nieklasycznymi objawami takimi jak: aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, drgawki, porażenie nerwów obwodowych twarzy, niedosłuch czuciowo-nerwowy, żółtaczka, ostry brzuch, zapalenie trzustki, zapalenie stawów, uszkodzenie nerek, zapalenie jąder [16].

Leczenie

- Dożylna immunoglobulina (IVIG)

Podanie IVIG jest przede wszystkim uznawane za leczenie „pierwszego rzutu” w przypadku choroby Kawasaki zarówno pod względem skuteczności jak i bezpieczeństwa [16]. Mechanizm działania IVIG nie jest do końca poznany, ale substancja ta wydaje się działać przeciwzapalnie modulując produkcję cytokin, tłumiąc syntezę przeciwciał oraz neutralizując superantygeny bakteryjne [14]. Randomizowane kontrolowane badania wykazały, że pojedyncza infuzja 2 g/kg immunoglobuliny dożylniej podane 5-10 dni od pierwszych objawów, eliminuje gorączkę u 85-90% dzieci w ciągu 36 godzin i znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia tętniaków tętnicy wieńcowej [11]. Czas podania IVIG jest ważny, chociaż jeśli lekarz podejrzewa rozpoznanie przed 5 dniem gorączki, nie musi czekać z podaniem immunoglobulin [2]. IVIG należy również podawać dzieciom po 10. dniu choroby w przypadku utrzymującej się gorączki lub stanu zapalnego [16]. Pojedyncza dawka 2g/kg daje lepszy efekt niż 400 mg/kg/dzień przez pięć dni. Korzyści z rozpoczęcia IVIG przed piątym dniem choroby są niepewne. Zaleca się kolejną dawkę 2 g/kg u dzieci gorączkujących powyżej 36 godzin po podaniu pierwszej dawki [11]. Leczenie IVIG zmniejsza ryzyko rozwoju tętniaków tętnic wieńcowych z 25% do 3% po leczeniu. Immunoglobuliny podaje się w połączeniu z aspiryną w dużych dawkach. Chociaż leczenie zmniejsza częstotliwość zmian w naczyniach serca, to przemijające poszerzenie tętnic

wieńcowych nadal będzie się rozwijać u 3% do 5% dzieci, a olbrzymie tętniaki o średnicy większej niż 8 mm rozwiną się nawet u 1% dzieci [12].

- ASA

Aspiryna jest standardowym leczeniem choroby Kawasaki od czasu jej pierwszego opisu w Japonii ze względu na działanie przeciwzapalne i przeciwplatekcyjne. Dawkowanie i czas leczenia może być różny, przy czym większość lekarzy przepisuje 80 mg/kg/dzień w czterech dawkach podzielonych, aż dziecko stanie się bezgorączkowe (48-72 h) i następnie zmniejsza dawkę do 3-5 mg/kg/dzień, aż do uzyskania prawidłowego echokardiogramu w sześć do ośmiu tygodni po wystąpieniu objawów [11]. Niektórzy lekarze kontynuują podawanie dużej dawki aspiryny do 14 dnia choroby. U takich dzieci należy rozważyć profilaktykę wrzodów stresowych. Podawanie aspiryny jest bezterminowe u dzieci, u których rozwinęły się nieodwracalne zmiany w sercu. Dzieci z ostrą chorobą Kawasaki mają zmniejszone wchłanianie i zwiększony klirens aspiryny, więc nie jest konieczne kontrolowanie poziomu ASA w surowicy, chyba że podejrzewa się toksyczność. Objawy toksyczności salicylanów obejmują nudności, wymioty, szum w uszach i hiperwentylację; późniejsze objawy to nadpobudliwość, gorączka, splątanie i napady padaczkowe [12]. Zamiast ASA, dzieci mogą otrzymywać dipirydamol, tyklopidynę lub klopidogrel. Ibuprofen (jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne obejmujące szlak cyklooksygenazy) antagonizuje działanie przeciwplatekcyjne małych dawek ASA. Z tego powodu nie zaleca się stosowania ibuprofenu u dzieci leczonych z powodu choroby Kawasaki [16].

- Glikokortykosteroidy

W przeciwieństwie do innych ogólnoustrojowych zapaleń naczyń, które zwykle reagują na steroidy, dowody na to, że zmniejszają one nieprawidłowości tętnic wieńcowych, są niejednoznaczne, często sprzeczne [11]. Zaleca się, aby stosowanie sterydów było ograniczone do dzieci, u których doszło do niepowodzenia leczenia, czyli występowania gorączki i ostrego stanu zapalnego po 36 h od początku leczenia pomimo otrzymania co najmniej dwóch wlewów wysokiej dawki IVIG [12, 14]. Wstępne leczenie IVIG i ASA zakończy się niepowodzeniem u około 10% pacjentów. Najczęściej stosowanym schematem jest dożylna terapia pulsacyjna metyloprednizolonem w dawce 30 mg/kg we wlewie przez 2 do 3 godzin podawanym raz dziennie przez 1 do 3 dni [12], następnie doustny prednizon (2 mg/kg/dobę stopniowo zmniejszany) aż do ustąpienia objawów i normalizacji CRP [16].

- Leki biologiczne

Leki biologiczne działają na kluczowe cytokiny biorące udział w patogenezie choroby Kawasaki, czyli na czynnik martwicy nowotworu (TNF- α) i interleukinę 1 (IL-1) [4].

Aktualne dowody potwierdzają zastosowanie infliximabu, chimerycznego przeciwciała monoklonalnego przeciwko TNF- α , jako terapii ratunkowej w pojedynczej dawce dożylniej 5 mg/kg (podanej w ciągu 2 godzin) w przypadku pacjentów z chorobą Kawasaki oporną na IVIG i kortykosteroidy [16].

Istnieją także obiecujące badania potwierdzające skuteczność anakinry (rekombinowanego receptora IL-1, antagonisty blokującego naturalną aktywność biologiczną IL-1) u dzieci z oporną na leczenie chorobą Kawasaki [4]. Podawany podskórnie w dawce dobowej 4–8 mg/kg masy ciała przez cały okres 15 dni lub dłużej [16].

Zastosowanie kanakinumabu, ukierunkowanego ludzkiego przeciwciała monoklonalnego o wysokim powinowactwie przeciwko IL-1 β (za pomocą pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego 4 mg/kg/dawkę) może być również przyszłą opcją leczenia choroby Kawasaki [16].

- Inne terapie

Istnieją doniesienia, że kilka innych terapii jest skutecznych u pacjentów z oporną chorobą Kawasaki. Są to między innymi: wymiana osocza, cyklofosfamid, metotreksat, rituksimab [4] środki blokujące receptory płytkowe, pentoksylina, cyklofosfamid i statyny [11]. Stosowanie tych środków nie jest powszechne ze względu na ryzyko toksyczności oraz brak zdecydowanych perspektywnych badań klinicznych [4].

- Szczepienia w chorobie Kawasaki

Żywe szczepionki należy opóźnić po leczeniu dożylnym immunoglobulinami, ponieważ przeciwciała neutralizujące mogą zmniejszać immunogenność szczepionki [2, 11]. American Heart Association zaleca odroczenie szczepienia przeciwko odrze, śwince i ospie wietrznej o 11 miesięcy po otrzymaniu dużej dawki IVIG. Jednak dzieci, u których ryzyko narażenia na odrę jest wysokie, mogą otrzymać szczepienie wcześniej, a następnie być ponownie immunizowane co najmniej 11 miesięcy po podaniu IVIG, jeśli odpowiedź serologiczna na to szczepienie jest niewystarczająca [9]. Wszystkie szczepionki inaktywowane można bezpiecznie podawać w dowolnym momencie po IVIG. U dzieci z chorobą Kawasaki otrzymujących ASA zaleca się sezonową szczepionkę przeciw grypie [16].

Powikłania

Wskaźnik śmiertelności pacjentów z chorobą Kawasaki wynosi mniej niż 0,2%, a główną przyczyną zgonu jest zawał mięśnia sercowego w przebiegu niedrożności tętnicy wieńcowej. Rokowanie u dzieci, u których zdiagnozowano chorobę Kawasaki ocenia się na podstawie rozległości i ciężkości zajęcia tętnic wieńcowych [4].

Wytyczne AHA podają szczegółowy system klasyfikacji ryzyka. Istnieje w nim pięć kategorii. Kwalifikacja pacjenta do określonej grupy odbywa się przy użyciu wyniku Z score, jak i bezwzględnego wymiaru światła tętnic wieńcowych [14].

Najniższy poziom ryzyka wynosi 1, co wskazuje na brak zajęcia tętnic wieńcowych (wynik Z < 2). Ci pacjenci są poddawani badaniom przesiewowym podczas ostrej fazy choroby, a następnie ponownie po 6-8 tygodniach.

Najwyższa grupa ryzyka, czyli 5 to pacjenci z dużymi lub olbrzymimi tętniakami (wynik Z \geq 10 lub wymiar bezwzględny \geq 8 mm). Ci pacjenci wymagają znacznie dokładniejszego monitorowania kardiologicznego [9].

Podsumowanie

Choroba Kawasaki zawsze należy brać pod uwagę u małych pacjentów z niewyjaśnioną i utrzymującą się gorączką pomimo nieobecności pełnych kryteriów diagnostycznych. Ponadto jest jedną z najczęstszych przyczyn nabytych wad serca u dzieci. Z tego powodu tak bardzo ważne jest trafne postawienie diagnozy oraz leczenie IVIG i aspiryną celem uniknięcia tętniaków tętnic wieńcowych.

References:

1. Hedrich CM, Schnabel A, Hospach T. Kawasaki Disease. *Front Pediatr*. 2018 Jul 10;6:198. doi: 10.3389/fped.2018.00198. PMID: 30042935; PMCID: PMC6048561.
2. Brogan, P. A. (2002). Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. *Archives of Disease in Childhood*, 86(4), 286–290. doi:10.1136/ad.86.4.286
3. Ramphul K, Mejias SG. Kawasaki disease: a comprehensive review. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2018 Mar 21;3:e41-e45. doi: 10.5114/amsad.2018.74522. PMID: 30775588; PMCID: PMC6374576.
4. Rife, E., Gedalia, A. Kawasaki Disease: an Update. *Curr Rheumatol Rep* 22, 75 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00941-4>
5. Jamieson N, Singh-Grewal D. Kawasaki Disease: A Clinician's Update. *Int J Pediatr*. 2013;2013:645391. doi: 10.1155/2013/645391. Epub 2013 Oct 27. PMID: 24282419; PMCID: PMC3826559.
6. Galuppo, Jana PA-C; Kowker, Alexandra PA-C; Rolfs, Jenna PA-C; Nicholas, Joyce PhD; Schmidt, Eric PhD Kawasaki disease, *JAAPA*: July 2020 - Volume 33 - Issue 7 - p 18-22 doi: 10.1097/01.JAA.0000668792.41976.f2
7. Shiari, Reza. (2013). Kawasaki Disease; A Review Article. *Archives of Pediatric Infectious Diseases*. 4. 154-9. 10.5812/pedinfect.11628.
8. Smorzewska-Kiljan A, Marszał M, Friedman-Gruszczyńska J, Wieteska-Klimczak A, Książyk J, Jaworski M, Buda P. Clinical characteristics of Kawasaki disease in Polish children: A retrospective study. *Kardiol Pol*. 2022;80(6):657-663. doi: 10.33963/KP.a2022.0090. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35380006.
9. McCrindle, B. W., Rowley, A. H., Newburger, J. W., Burns, J. C., Bolger, A. F., Gewitz, M., Pahl, E. (2017). Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*, 135(17), e927–e999. doi:10.1161/cir.0000000000000484
10. Newburger J, Takahashi M, Burns J, et al. Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr, 67 (14) 1738–1749. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.073>
11. Gowin E, Małecka I, Stryczyńska-Kazubska J, Michalak M, Wysocki J, Górzna-Kamińska H. Cardiac complications in children with Kawasaki disease in our own experience. *Kardiol Pol*. 2016;74(1):75-82. doi: 10.5603/KP.a2015.0136. Epub 2015 Jul 23. PMID: 26202530.
12. Gerding R. Kawasaki disease: a review. *J Pediatr Health Care*. 2011 Nov-Dec;25(6):379-87. doi: 10.1016/j.pedhc.2011.07.007. PMID: 22018429.
13. Harnden A, Takahashi M, Burgner D. Kawasaki disease. *BMJ*. 2009 May 5;338:b1514. doi: 10.1136/bmj.b1514. PMID: 19416993.
14. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, Shulman ST, Bolger AF, Ferrieri P, Baltimore RS, Wilson WR, Baddour LM, Levison ME, Pallasch TJ,

Falace DA, Taubert KA; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. 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 Oct 26;110(17):2747-71. doi: 10.1161/01.CIR.0000145143.19711.78. PMID: 15505111

15. Saguil A, Fargo M, Grogan S. Diagnosis and management of kawasaki disease. *Am Fam Physician*. 2015 Mar 15;91(6):365-71. PMID: 25822554.

16. Marchesi, A., Rigante, D., Cimaz, R. et al. Revised recommendations of the Italian Society of Pediatrics about the general management of Kawasaki disease. *Ital J Pediatr* 47, 16 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13052-021-00962-4>