

# Problemy terapeutyczne u 3-letniego chłopca z chorobą Kawasaki

Therapeutic difficulties in a 3 year-old boy with Kawasaki disease

Tomasz Floriańczyk, Bożena Werner, Małgorzata Gołąbek-Dylewska

Klinika Kardiologii Wieku Dziecięcego i Pediatrii Ogólnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

## Abstract

A case of a three year-old boy with delayed diagnosis of disease is presented. Treatment with immunoglobulins and methylprednisolone was affective, however, no regression in coronary artery lesions was observed. The diagnosis and treatment of Kawasaki disease are discussed.

**Key words:** Kawasaki disease, coronary artery aneurysm, corticosteroids

Kardiol Pol 2011; 69, 12: 1273–1275

## WSTĘP

Choroba Kawasaki jest ostrym zapaleniem małych i średnich naczyń tętniczych o nieznannej etiologii, występującym głównie u niemowląt i małych dzieci. U ok. 15–25% nieleczonych dzieci, najczęściej między 2. a 4. tygodniem choroby, dochodzi do rozwoju tętniaków tętnic wieńcowych [1–3].

Rozpoznanie choroby Kawasaki opiera się na objawach klinicznych, nie ma specyficznego testu diagnostycznego. Zastosowanie leczenia immunoglobulinami, do 10. doby choroby, stanowi podstawowy czynnik zmniejszający ryzyko formowania się tętniaków naczyń wieńcowych, a w konsekwencji zawału serca [2–5].

Autorzy pracy przedstawiają przypadek 3-letniego dziecka z późno ustalonym rozpoznaniem choroby Kawasaki, analizując trudności diagnostyczne i terapeutyczne.

## OPIS PRZYPADKU

Trzyletniego chłopca, u którego 14 dni przed przyjęciem do Kliniki Kardiologii na podstawie wysypki i gorączki do 40°C rozpoznano płonicę i do leczenia włączono penicylinę V, następnie cefuroksym, przyjęto do szpitala dziecięcego w 10. dobie choroby.

Stwierdzono typowe objawy kliniczne choroby Kawasaki: gorączkę niereagującą na acetaminofen, przekrwienie spo-

jówek, zmiany rumieniowe na błonach śluzowych jamy ustnej, obrzęk i pęknięcia czerwieni wargowej, łuszczenie naskórka na dystalnych palczkach obu dłoni. W badaniu echokardiograficznym uwidoczono poszerzenie lewej tętnicy wieńcowej. Rozpoznano chorobę Kawasaki i zastosowano wlew immunoglobulin (w 11. dobie od wystąpienia pierwszych objawów) w dawce 1 g/kg mc. w czasie 48 godzin, cefotaksym, kwas acetylosalicylowy, omeprazol i ibuprofen. W 4. dobie hospitalizacji dziecko przekazano do Kliniki Kardiologii.

Przy przyjęciu chłopiec był w stanie ogólnym średnim. Wysoko gorączkował. W badaniu przedmiotowym utrzymywały się dotychczasowe objawy kliniczne oraz pojawiły się obrzęki, bolesność dotykowa i ograniczenie ruchomości stawów kolanowych i skokowych. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: CRP 24,4 mg/dl (przy normie < 1,0 mg/dl), przyspieszenie OB — 101 mm/h, leukocytozę — 11 000/mm<sup>3</sup> z przewagą neutrofilów. Stężenie troponiny i mioglobiny, aktywność enzymów: CK, CK-MB; ASPAT, ALAT, LDH, proteinogram, jonogram, koagulogram i parametry biochemiczne pozostawały w granicach normy. W badaniu echokardiograficznym zobrazowano poszerzenie początkowego odcinka lewej tętnicy wieńcowej do 3,0–3,8 mm z nierównomiernym zarysem ściany naczyniowej. Zastosowano wlew

## Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Bożena Werner, prof. nadzw. WUM, Klinika Kardiologii Wieku Dziecięcego i Pediatrii Ogólnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Marszałkowska 24, 00–576 Warszawa, tel/fax: +48 22 629 83 17, e-mail: bozena.werner@wum.edu.pl

Praca wpłynęła: 15.09.2010 r. Zaakceptowana do druku: 21.09.2010 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne



**Rycina 1.** Badanie echokardiograficzne 2D. Projekcja przymostkowa naczyniowa. Średni tętniak lewej tętnicy wieńcowej; Ao — aorta; Pa — tętnica płucna; LCA — tętnica wieńcowa lewa

immunoglobulin w dawce 2 g/kg mc. Kontynuowano leczenie kwasem acetylosalicylowym w dawce przeciwzapalnej (60 mg/kg mc.).

W kolejnych dniach hospitalizacji stan dziecka nie poprawiał się, utrzymywała się wysoka gorączka, łuszczenie naskórka palców kończyn górnych, zaczerwienienie czerwonicy wargowej i hepatomegalia, znacznie nasiliły się obrzęki oraz bolesność stawów skokowych i kolanowych, uniemożliwiających chłopcu przyjęcie postawy stojącej i chodzenie. Obserwowano narastanie wskaźników stanu zapalnego, niedokrwistość niedobarwliwą. Wyniki badań mikrobiologicznych i serologicznych były ujemne. Z uzupełnionego wywiadu uzyskano informację, że u kuzyna pacjenta kilka tygodni wcześniej na podstawie podobnych objawów rozpoznano młodzieńcze zapalenie stawów. W badaniu USG uwidoczono zwiększoną ilość płynu, a także przekrwienie oraz pogrubienie błony maziowej i torebki stawowej stawów biodrowych i kolanowych. Pobrano badania przesiewowe w kierunku chorób tkanki łącznej — czynnik reumatoidalny, ASO, przeciwciała przeciwjądrowe ANA i przeciw granulocytom ANCA, w których nie stwierdzono nieprawidłowości. W 22. dniu choroby w badaniu echokardiograficznym stwierdzono formującego się tętniaka lewej tętnicy wieńcowej o średnicy 6,3 mm (ryc. 1), poszerzenie prawej tętnicy wieńcowej do 3,6 mm, niedomykalność zastawki dwudzielnej i 3 mm płynu w worku osierdziowym, a w badaniach laboratoryjnych wzrost liczby płytek krwi do 900 000/mm<sup>3</sup>. Przetoczono ponownie immunoglobuliny w dawce 3 g/kg mc. Stan chłopca nie poprawił się, nadal miał wysoką gorączkę i utrzymywały się objawy kliniczne. Konsultujący reumatolog wykluczył współwystępowanie choroby o podłożu reumatycznym. Zdecydowano o włączeniu do leczenia metyloprednizolonu, który podano w postaci pulsów przez 3 kolejne dni. Po podaniu pierwszego pulsu nastąpiła normalizacja ciepłoty ciała, a po trzecim znaczne zmniejszenie obrzęków i bolesności stawów

oraz wycofywanie się pozostałych objawów klinicznych. LaborATORYJNE WSKAŹNIKI stanu zapalnego uległy normalizacji w 9. dobie po zakończeniu leczenia metyloprednizolonem. Chłopca wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym. W badaniu echokardiograficznym nadal obserwowano średniego tętniaka lewej tętnicy wieńcowej i poszerzenie prawej tętnicy wieńcowej. Zalecono kontynuację leczenia kwasem acetylosalicylowym w dawce przeciwzakrzepowej (5 mg/kg mc.). Ze względu na utrzymujące się zmiany w tętnicach wieńcowych zaplanowano wykonanie scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego i ewentualnie koronarografii.

## OMÓWIENIE

Rozpoznanie choroby Kawasaki ustala się na podstawie typowych objawów klinicznych: wysokiej gorączki trwającej > 5 dni do 2 tygodni, niereagującej na leki przeciwgorączkowe i antybiotyki, a także wielopostaciowej wysypki obejmującej skórę tułowia i kończyn; nastrzyknięcia spojówek bez wysięku i bolesności; zmian na błonach śluzowych pod postacią zapalenia, „malinowego” języka, zaczerwienienia i krwawiących pęknięć czerwonicy wargowej, zmian na dystalnych częściach kończyn w postaci obrzęków, rumienia i złuszczenia naskórka; jednostronnego lub obustronnego powiększenia węzłów chłonnych szyjnych, bez cech rozmiękania.

W prezentowanym przypadku na podstawie pierwszych objawów rozpoznano pfonicę. Brak reakcji na acetaminofen oraz V-cylinę mogły już na tym etapie sugerować inną etiologię choroby. Należy podkreślić, że uwzględnienie choroby Kawasaki w diagnostyce różnicowej ma szczególne znaczenie dla jej przebiegu i rokowania. Ten etap diagnostyki spoczywa na lekarzach pierwszego kontaktu: pediatrach i specjalistach medycyny rodzinnej. Według Andersona i wsp. [6] przyczyną opóźnionego rozpoznania choroby Kawasaki jest często mała liczba typowych objawów klinicznych we wstępnym okresie choroby lub nieprawidłowe rozpoznanie choroby infekcyjnej i kilkudniowe oczekiwanie na poprawę stanu ogólnego w wyniku stosowania empirycznej antybiotykoterapii, tak jak w przypadku opisanego pacjenta.

Rozpoznanie choroby Kawasaki u chłopca ustalono w 10. dobie choroby, a w 11. dobie choroby zastosowano immunoglobuliny w dawce 1 g/kg mc. Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami początkowa dawka immunoglobulin powinna wynosić 2 g/kg mc. i zostać podana nie później niż w 10. dobie, optymalnie w 5.–7. dobie od pojawienia się gorączki. Należy zwrócić uwagę, że rozpoczęcie leczenia do 5. dnia choroby nie zmniejsza ryzyka powstawania zmian w tętnicach wieńcowych, może natomiast powodować konieczność zastosowania większej liczby wlewności immunoglobulin [7]. Natomiast rozpoczęcie leczenia po 10. dobie od wzrostu ciepłoty ciała lub zbyt mała dawka immunoglobulin w leczeniu początkowym są niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju tętniaków tętnic wieńcowych [3, 4, 7, 8]. W prezentowanym przypadku zalecaną do leczenia wstępnego dawkę

immunoglobulin podano dopiero w 14. dobie choroby. Mimo terapii skojarzonej immunoglobulinami i kwasem acetylosalicylowym w dawce przeciwzapalnej nie obserwowano ustępowania gorączki ani objawów klinicznych, obniżenia laboratoryjnych wykładników stanu zapalnego czy regresji zmian w obrębie tętnic wieńcowych. U większości pacjentów, nawet nieleczonych, w tym czasie gorączka i objawy kliniczne ustępują.

Brak efektu terapeutycznego po podaniu pierwszej dawki immunoglobulin, manifestujący się utrzymywaniem wysokiej gorączki lub jej nawrotem w okresie > 36 godzin, obserwuje się u ok. 10% pacjentów, przede wszystkim u dzieci z nietypowym lub niepełnym zespołem Kawasaki [3]. Wśród czynników ryzyka nieskuteczności leczenia początkowego w chorobie Kawasaki wymienia się obecność granulocytów pałeczkowatych w rozmazie krwi obwodowej, wysokie stężenie białka ostrej fazy, podwyższoną aktywność transferazy alaninowej i gamma-glutamylotranspeptydazy, obniżone stężenie płytek krwi i hemoglobiny w surowicy. W tej grupie pacjentów obserwuje się również zwiększone ryzyko powikłań wieńcowych [9]. Do czynników ryzyka rozwoju tętniaków tętnic wieńcowych zalicza się płeć męską, wiek zachorowania < 1. rż., utrzymywanie się wysokiej gorączki > 10 dni, nawrót gorączki po 24 godzinach od podania immunoglobulin, współistnienie zapalenia mięśnia sercowego, wsierdzia lub osierdzia oraz obniżoną liczbę płytek w krwi obwodowej.

Ze względu na obciążony wywiad rodzinny, a także dominujące w obrazie klinicznym silne bóle oraz obrzęki stawów kolanowych i skokowych w diagnostyce różnicowej uwzględniano młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów. Z uwagi na szerokie spektrum objawów klinicznych i laboratoryjnych w diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę infekcje wirusowe, płonicę, gronkowcową martwicę i złuszczenie naskórka, zespół wstrząsu toksycznego, zapalenie węzłów chłonnych, nadwrażliwość na leki, zespół Stevensa-Johnsona, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów, gorączkę Gór Skalistych i leptospirozę.

Kolejną dawkę immunoglobulin podano chłopcu po 7 dniach od leczenia początkowego. Zgodnie z zaleceniami w przypadku braku odpowiedzi na typową terapię początkową kolejną dawkę immunoglobulin można podać po upływie co najmniej 36 godzin od zakończenia pierwszego przetoczenia [3]. U opisanego pacjenta normalizację ciepłoty ciała, ustąpienie objawów klinicznych i normalizację wskaźników laboratoryjnych uzyskano po zastosowaniu metyloprednizolonu. Nie ma popartych dowodami zaleceń dotyczących stosowania kortykosteroidów w chorobie Kawasaki. Większość ekspertów proponuje sterydoterapię w przypadku braku reakcji po 3-krotnych wlewach immunoglobulin [10, 11]. W badaniach Dale'a i wsp. [12] leczenie kortykosteroidami rozpoczynano w okresie 1–14 dni po nieskutecznym leczeniu immunoglobulinami. Kortykosteridy korzystnie wpły-

wają na obniżenie ciepłoty ciała, ustępowanie objawów klinicznych i normalizację wskaźników stanu zapalnego, natomiast nie udowodniono ich wpływu na zmiany w tętnicach wieńcowych. U opisanego chłopca obserwowano stałe formowanie się tętniaka lewej i poszerzenie prawej tętnicy wieńcowej w ostrym okresie choroby. U ok. 60% pacjentów, u których rozpoczęto prawidłowe leczenie, obserwuje się powolną normalizację wymiarów tętnic wieńcowych, często już w 5. tygodniu choroby [7].

Podsumowując, należy stwierdzić, że opóźnione rozpoznanie i zastosowanie leczenia immunoglobulinami w zbyt niskiej dawce były czynnikami zwiększonego ryzyka rozwoju zmian w naczyniach wieńcowych u opisanego dziecka. Przebieg choroby z długo utrzymującą się gorączką, dominującymi objawami stawowymi stanowił dodatkowy problem diagnostyczny.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

### Piśmiennictwo

1. 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: 1379–1385.
2. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA 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. *Circulation*, 2004; 110: 2747–2771.
3. Kowalczyk M. Choroba Kawasaki. In: Kubicka K, Kawalec W. ed. *Kardiologia dziecięca*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003; 768–780.
4. Wilder MS, Palinkas MA, Kao AS et al. Delayed diagnosis by physicians contributes to the development of coronary artery aneurysms in children with Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J*, 2007; 26: 256–260.
5. Kawecka-Jaszcz K, Pośnik-Urbańska A, Szymanowska Z. Choroba Kawasaki. *Kazuistyka czy codzienność*. *Kardiol Pol*, 2003; 59: 243–247.
6. Anderson MS, Todd JK, Glode MP. Delayed diagnosis of Kawasaki syndrome: an analysis of the problem. *Pediatrics*, 2005; 115: 428–433.
7. Muta H, Ishii M, Egami K et al. Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan. *J Pediatr*, 2004; 144: 496–499.
8. McCrindle BW, Li JS, Minich LL et al. Coronary artery involvement in children with Kawasaki Disease. Risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation*, 2007; 116: 174–179.
9. Tremoulet AH, Best BM, Song S et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr*, 2008; 153: 117–121.
10. Han RK, Silverman ED, Newman A, McCrindle BW. Management and outcome of persistent or recurrent fever after initial intravenous gamma globulin therapy in Kawasaki disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2000; 154: 694–699.
11. Freeman AF, Shulman ST. Refractory Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*, 2004; 23: 463–464.
12. Dale RC, Saleem MA, Daw S et al. Treatment of severe complicated Kawasaki disease with oral prednisolone and aspirin. *J Pediatr*, 2000; 137: 723–726.