

Larisa Žerovnik¹

Visoka vročina in skrivnosten izpuščaj

Na pediatrično kliniko konec januarja pripeljejo petletnega dečka s pet dni trajajočo povišano telesno temperaturo in izpuščajem.

Starši povedo, da je v zadnjih dneh deček zelo utrujen in da so poleg izpuščaja, ki se vztrajno slabša, opazili tudi rdečino in oteklino dlani in podplatov. Dečka boli grlo, ne kašlja in toži o blagih bolečinah v trebuhu. Čeprav so mu starši povišano telesno temperaturo sprva zniževali s paracetamolom, je ta danes ponoči narasla do 40 °C. Zanimajo kakršne koli pretekle ali nedavne bolezni in alergije. Deček je cepljen po programu, jeseni se je cepil tudi proti gripi. Avtoimunih, srčno-žilnih in vezivno-tkivnih bolezni v družini ni.

Pri pregledu bolnika opazite, da je ta zelo izčrpan in ima povišano telesno temperaturo (39,5 °C), znižan krvni tlak (90/60 mmHg) ter slabše tipne periferne pulze. Deček je tahikarden s frekvenco 120 utripov/min, pri osluškovanju ne slišite šumov ali dodatnih srčnih tonov. Po trupu in okončinah vidite razpršen makulopapulozni izpuščaj, ki ga spremljajo otečene in pordele dlani ter stopala. Pri pregledu oči opazite obojestransko negojno vnetje očesnih veznic. Poleg rdečih in razpokanih ustnic ima deček tudi malinasto obarvan jezik in povečano levo submandibularno bezgavko, veliko 1,5 cm. Pregled trebuha potrdi blago bolečino v epigastričnem področju.

Opravite tudi laboratorijske preiskave, ki pokažejo povišane vnetne kazalce: levkocitozo (15×10^9 levkocitov/l) s pomikom v levo in povišano vrednost CRP (50 mg/l) ter hitrost sedimentacije (90 mm/h). Tudi jetrni testi so blago povišani, prisotna je hipoalbuminemija.

Vprašanja

1. Kaj bi bila vaša delovna diagnoza?
2. Katere bi bile vaše diferencialne diagnoze?
3. Kako bi uspešno diagnosticirali bolezn?
4. Kako bi dečka zdravili? Kaj naredimo, če osnovna terapija ne izboljša znakov bolezni?
5. Do katerih zapletov vodi nezdravljena bolezen? Kako bi jih odkrili?
6. Na katere bolnike moramo biti še posebej pozorni pri zdravljenju Kawasaki jeve bolezni? Kaj lahko pri takšnih bolnikih povzroči zdravljenje z visokimi odmerki acetilsalicilne kisline?
7. Deček mora pred vstopom v osnovno šolo na sistematski pregled. Ali se sme cepiti proti ošpicam, mumpsu in rdečkam?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

¹ Larisa Žerovnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; larisa.zerovnik@medrazgl.si

Odgovori

1. Kawasakijska bolezen je sistemska vnetna bolezen, ki povzroči vnetje majhnih in srednje velikih arterij pri predšolskih (mlajših od pet let), redkeje pa tudi pri starejših otrocih. Nezdravljena je glavni vzrok za pridobljene bolezni srca otrok v razvitem svetu. Povzroča razširitev in spremembe venčnih arterij, ki so lahko brezsimptomatske ali pa vodijo v nastanek anevrizem, tromboze, infarkta srčne mišice in nenadne srčne smrti (1–3). Točnega vzroka bolezni, ki je sicer pogostejša v Aziji, ne poznamo. Najverjetneje jo pri genetsko dovzetnih posameznikih povzročijo mikroorganizmi, ki prekomerno aktivirajo imunski sistem in ga usmerijo proti lastnim antigenom v tuniki mediji srednje velikih arterij (1, 4).
2. Zaradi razpršenega izpuščaja in visoke vročine lahko Kawasakijska bolezen spominja na nekatere druge infekcijske bolezni, npr. bakterijske okužbe (škrlatinka, stafilokokni in streptokokni sindrom toksičnega šoka, bakterijski limfadenitis, vročica Skalnega gorovja, leptospiroza, meningokokcemija ...), virusne okužbe (5. in 6. otroška bolezen, infekcijska mononukleoza, ošpice, rdečke, okužbe z enterovirusi in adenovirusi) in toksoplazmozo (1, 2, 4). Podobno klinično sliko povzročajo tudi vnetne bolezni (Behçetova bolezen, juvenilni idiopatski artritis s sistemskim začetkom, nodozni poliarteriitis), imunski odziv na zdravila ali okužbe (Stevens-Johnsonov sindrom) ali večsistemski vnetni sindrom (1, 2, 4).
3. Pri diagnostiki Kawasakijske bolezni si moramo zaradi pomanjkanja zanesljivih laboratorijskih testov pomagati s kliničnimi najdbami. Za zanesljivo potrditev bolezni mora imeti otrok pet dni trajajočo vročino, ki jo spremljajo še štirje od petih značilnih znakov:
 - obojestransko negnojno vnetje veznic,
 - spremembe na sluznicah (vnetje žrela, suha in razpokana usta, pordela ustna sluznica ali malinast jezik),
 - spremembe na udih (periferna rdečina ali otekanje dlani in stopal, luščenje ob nohtih)
 - raznovrsten izpuščaj (predvsem na trupu) ali
 - povečana vratna bezgavka, velika vsaj 1,5 cm (1, 2).

Na Kawasakijsko bolezen moramo pomisliti tudi pri otrocih, ki imajo zaradi neznane vzroka dlje časa povišano telesno temperaturo in prisotne vsaj tri od petih zgoraj naštetih znakov. To so najpogostejše bolniki, ki so mlajši od šestih mesecev, nimajo sprememb na očeh in sluznicah ali imajo povišano temperaturo kljub petdnevemu zdravljenju z antibiotiki. Bolezen pri njih potrdimo z uporabo laboratorijskih testov, kjer odkrijemo:

- levkocitozo ($\geq 15 \times 10^9$ levkocitov/l),
- trombocitozo ($\geq 450 \times 10^9$ trombocitov/l),
- piurijo (≥ 10 levkocitov/polje velike povečave),
- hipoalbuminemijo (≤ 3 g albumina/dL),
- povišane vrednosti ALT in
- anemijo (5–7).

Če so pri bolniku prisotna vsaj tri od naštetih laboratorijskih meril in z ehokardiografijo dokažemo anevризme venčnih arterij, gre najverjetneje za atipično potekajočo Kawasakijsko bolezen (3, 5, 7).

4. Dečka zdravimo s srednjim (30–50 mg/kg) ali visokim (80–100 mg/kg) odmerkom acetilsalicilne kisline in intravenskimi imunoglobulini (2 g/kg enkrat dnevno), ki so še vedno zlati standard zdravljenja Kawasakijeve bolezni (1, 8). Ko pride do izboljšanja bolezenskih znakov, znižamo odmerke acetilsalicilne kisline (na 3–5 mg/kg). Poleg farmakološkega zdravljenja dečka takoj ob sumu na Kawasakijevo bolezen napotimo na UZ srca, ki ga ponovimo po enem do dveh tednih in nato še šest do osem tednov po preboleli bolezni. Če na UZ ne ugotovimo novonastalih nepravilnosti venčnih arterij, zdravila ukinemo (1, 8).

Če bi pri dečku kljub uporabi imunoglobulinov bolezen vztrajala, odmerek po 48 urah ponovimo. Če zdravljenje še vedno ne bi bilo uspešno in bi obstajalo večje tveganje za nastanek anevrizem venčnih arterij, bi deček dobil tudi pulzni odmerek glukokortikoidov (20–30 mg/kg metilprednizolona dnevno). Zdravili bi ga lahko tudi z infliksimabom, anakinro ali ciklosporinom A (2, 8).

5. Kawasakijeva bolezen povzroča okvare manjših in srednje velikih arterij in lahko vodi v razvoj anevrizem, srčnega popuščanja, infarkta srčne mišice, vnetja srčnih zaklopk, miokarda ali perikarda, rupture koronarnih arterij, hemoperikarda in nenadne srčne smrti (7). V aktivni fazi bolezni vnetje miokarda opazimo pri 50–70 % bolnikov, redkeje nastane mitralna ali aortna regurgitacija. Do anevrizme venčnih arterij, ki je glavni in najznačilnejši zaplet bolezni, pride pri 15–25 % nezdravljenih otrok (7).

Povečano tveganje za razvoj anevrizem venčnih arterij imajo bolniki:

- moškega spola,
- mlajši od enega leta,
- z dlje časa povišano telesno temperaturo (več kot osem dni),
- s ponovnim pojavom vročine po 48 urah,
- s kardiomegalijo,
- s povišanimi vrednostmi pro B-tipa natriuretičnega polipeptida (angl. *proB-type natriuretic peptide*, proBNP) in dejavnika tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor*, TNF- α),
- trombocitopenijo zgodaj v poteku bolezni ali
- bolniki, ki v prvih desetih dneh niso bili zdravljeni z intravenskimi imunoglobulini (7, 9).

Anevrizme najlažje diagnosticiramo z ehokardiogramom med akutnim zagonom bolezni. Najpogosteje sta prizadeti leva sprednja descendenta arterija in desna venčna arterija (7). Zaradi morebitnih zapletov (izliv, zmanjšana sposobnost krčenja srčne mišice, nepravilno delovanje zaklopk ali razširitev začetnega dela aorte) moramo pregledati tudi ostale predele srca (7, 9). Pri diagnostiki anevrizem se redkeje uporablja UZ, MR-angiografija in CT-angiografija. EKG pokaže podaljšan interval PR, globoke valove Q, spremembe spojnice ST in aritmije, ki nakazujejo na nepravilnosti v repolarizaciji in uničenje miokarda (9).

6. Pri uporabi acetilsalicilne kisline za zdravljenje Kawasakijeve bolezni moramo biti pozorni na morebitne pridružene infekcijske bolezni. Otroke z gripo ali noricami zdravimo s klopidogetrom, saj bi pri njih visoki odmerki acetilsalicilne kisline lahko povzročili Reyev sindrom (1, 6).

7. Zaradi uporabe intravenskih imunoglobulinov moramo pri dečku za 11 mesecev odložiti cepljenje z živimi cepivi, kot je cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam. Če ima deček povečano tveganje za izpostavitve virusu ošpic, ga vseeno cepimo, a mora v primeru nezadostnega serološkega odziva po 11 mesecih prejeti še en odmerek cepiva. Zadržkov pri uporabi inaktiviranih cepiv ni (1, 6).

LITERATURA

1. Pokorn M. Kawasakijska bolezen. In: Tomažič J, Strle F, eds. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2014. p. 149–50.
2. Haftel HM. Kawasaki disease. In: Marcandante KJ, Kliegman RM, eds. Nelson essentials of pediatrics. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 303–5.
3. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2006; 82 (2): 59–71. doi: 10.2183/pjab.82.59
4. Hedrich CM, Schnabel A, Hospach T. Kawasaki disease. *Front Pediatr.* 2018; 6: 198. doi: 10.3389/fped.2018.00198
5. Behmadi M, Alizadeh B, Malek A. Comparison of clinical symptoms and cardiac lesions in children with typical and atypical Kawasaki disease. *Med Sci (Basel).* 2019; 7 (4): 63. doi: 10.3390/medsci7040063
6. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et. al. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135 (17): 927–99. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484
7. Owens AM, Plewa MC. Kawasaki disease [Internet]. StatPearls. 2023 [citirano 2023 Jan 10]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537163/>
8. Buda P, Friedman-Gruszczynska J, Książek J. Anti-inflammatory treatment of Kawasaki disease: Comparison of current guidelines and perspectives. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 738850. doi: 10.3389/fmed.2021.738850
9. Mossberg M, Mohammad AJ, Kahn F, et. al. High risk of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease. *Rheumatology (Oxford).* 2021; 60 (4): 1910–4. doi: 10.1093/rheumatology/keaa512